

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 007**

51 Int. Cl.:

**A61M 31/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2010 E 10730006 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2445570**

54 Título: **Dispositivos de administración de fármaco implantables y procedimientos de fabricación de los mismos**

30 Prioridad:

**10.09.2009 US 241382 P**

**26.06.2009 US 220865 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.04.2013**

73 Titular/es:

**TARIS BIOMEDICAL, INC. (100.0%)**  
**99 Hayden Avenue Suite 100**  
**Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**LEE, HEEJIN y**  
**LARRIVÉE-ELKINS, CHERYL**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 401 007 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Dispositivos de administración de fármaco implantables y procedimientos de fabricación de los mismos

**Referencia cruzada con solicitudes relacionadas**

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nº 61/220.865, presentada el 26 de junio de 2009 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 61/241.382, presentada el 10 de septiembre de 2009.

**Antecedentes**

10 La presente divulgación se encuentra de forma general en el campo de administración de fármaco controlada y más particularmente en el campo de dispositivos médicos implantables para liberación de fármaco controlada y formulaciones de fármaco para su uso con dispositivos médicos implantables.

Se han desarrollado dispositivos y procedimientos para administrar fármacos por vía local o por vía regional para mitigar problemas asociados con administración de fármaco sistémica. Sin embargo, la administración local de fármaco a algunos sitios de tejido se podría mejorar, particularmente con respecto a administración de fármaco prolongada a partir de dispositivos que son menos invasivos e incómodos para el paciente.

15 Algunos tratamientos se podrían mejorar implantando un dispositivo de administración de fármaco en un lumen o cavidad corporal tal como la vejiga. Por ejemplo, cistitis intersticial (CI), síndrome de vejiga dolorosa (SVD) y síndrome de prostatitis crónica/dolor pélvico crónico (SPC/DPC) son trastornos dolorosos crónicos que con frecuencia se tratan administrando una solución de lidocaína a la vejiga a través de instilación, pero las instilaciones  
20 frecuentes necesarias para el alivio sostenido implican inconvenientes, incomodidad y el riesgo de infección asociada con cateterización urinaria. De forma similar, los síntomas de vejiga neurogénica se pueden tratar administrando fármacos a la vejiga a través de cateterización intermitente, que tiene las desventajas descritas anteriormente, entre otras. Estos y otros tratamientos terapéuticos o profilácticos, incluyendo aquellos para dolor postoperatorio agudo, se podrían beneficiar de dispositivos de administración de fármaco para implantación en la vejiga, particularmente cuando se busca la administración de fármaco local o regional, tal como cuando los efectos  
25 secundarios de administración de fármaco sistémica son intolerables o cuando la biodisponibilidad a partir de la administración oral es demasiado baja.

Los dispositivos de administración de fármaco implantables para la vejiga se conocen pero sufren de una o más deficiencias. Algunos de tales dispositivos conocidos se cargan con una solución de fármaco, que son capaces únicamente de portar y liberar una cantidad relativamente más pequeña de fármaco que lo que se podría administrar  
30 en una forma menos voluminosa, tal como sin un disolvente o fluido portador para el fármaco. Un ejemplo es el dispositivo de infusión UROS de Situs Corporation, como se divulga en las Patentes de Estados Unidos Nº 6.171.298, Nº 6.183.461 y Nº 6.139.535, que puede administrar soluciones farmacéuticas de, por ejemplo, oxibutinina para el tratamiento de vejiga hiperactiva o mitomicina C para el tratamiento de cáncer de vejiga. Sería deseable proporcionar sistemas de administración de fármaco y dispositivos que proporcionen proporciones más elevadas de volumen de fármaco: volumen de dispositivo.

Las formas de dosificación sólidas convencionales se diseñan principalmente para administración oral y administración sistémica, no para administración local a la vejiga. Algunas formas de fármaco sólidas pueden no ser adecuadas para cargar en dispositivos implantables, particularmente dispositivos pequeños de escalas milimétricas o micrométricas, tal como de una manera que sea consistente y repetible. Además, estas formas de dosificación  
40 sólidas no están diseñadas para esterilizarse o para proporcionarse en envases estériles.

Por consiguiente, existe una necesidad de un dispositivo de administración de fármaco implantable mejorado, por ejemplo, que sea suficientemente pequeño para reducir la incomodidad y el dolor asociado con despliegue y retención, que pueda reducir el número de procedimientos quirúrgicos o de intervención necesarios para la implantación y la administración del fármaco a lo largo del período de tratamiento, que pueda proporcionar  
45 administración controlada a lo largo de un período prolongado, que pueda portar una cantidad eficaz de fármaco durante el período prolongado en un volumen de carga útil suficientemente pequeño y que se puedan retener en la vejiga u otra vesícula o lumen sin excreción o eliminación hasta que la carga útil se libere al menos sustancialmente, incluso cuando el fármaco se administra a lo largo de un período de días o semanas.

El documento WO 2007/021964 A2 divulga dispositivos de implante para administración intravesical y administración de fármaco local, que tienen un tubo hueco y un depósito dentro del tubo. El depósito contiene un fármaco que está presente en forma de una varilla sólida o de gel semisólido.

**Sumario**

55 En un aspecto, se proporciona un dispositivo de administración de fármaco que incluye un cuerpo del dispositivo, una pluralidad de comprimidos de fármaco sólidos y un marco de retención. El cuerpo del dispositivo incluye un lumen de depósito de fármaco y un lumen de marco de retención. La pluralidad de comprimidos de fármaco sólido

están posicionados en el lumen interior del depósito de fármaco y el marco de retención está posicionado en el interior del marco de retención. Un intersticio entre dos comprimidos de fármaco adyacentes cualquiera facilita la deformación del cuerpo del dispositivo. Los comprimidos de fármaco pueden ser mini-comprimidos alineados en el interior del depósito del fármaco.

- 5 En determinadas realizaciones, los comprimidos de fármaco incluyen clorhidrato de lidocaína o base de lidocaína en forma de comprimido.

10 El cuerpo del dispositivo incluye un tubo de depósito de fármaco y un tubo de marco de retención. El tubo de depósito de fármaco puede definir el interior del depósito de fármaco y el tubo de marco de retención puede definir el interior del marco de retención. El tubo del marco de retención puede estar alineado longitudinalmente y acoplado al tubo del depósito de fármaco. En tales realizaciones, el tubo de depósito de fármaco y el tubo de marco de retención se pueden formar juntos mediante un procedimiento de extrusión o un procedimiento de moldeo. Los dos tubos pueden incluir una silicona permeable a agua. El cuerpo del dispositivo puede incluir una abertura en comunicación fluida con el interior del depósito de fármaco. El marco de retención puede configurarse para asumir una forma en espiral de forma espontánea. El marco de retención puede incluir un alambre elástico.

15 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para cargar un dispositivo de administración de fármaco. El procedimiento puede incluir colocar una pluralidad de unidades de fármaco sólidas aguas arriba del dispositivo de administración de fármaco e impulsar las unidades de fármaco dentro del dispositivo de administración de fármaco con un flujo de gas presurizado. El dispositivo de administración de fármaco puede incluir un tubo elástico. El posicionamiento de una pluralidad de unidades de fármaco aguas arriba del dispositivo de administración de fármaco puede incluir además orientar las unidades de fármaco para entrar en el dispositivo de administración de fármaco y/o alinear las unidades de fármaco en una fila adyacente a una entrada en el dispositivo de administración de fármaco. La impulsión de las unidades de fármaco hacia dentro del dispositivo de administración de fármaco con un flujo de gas presurizado puede incluir uno o más de dirigir un flujo de gas a presión positiva hacia una entrada del dispositivo de administración de fármaco, apretar una jeringa cargada con aire, operar un vacío asociado con una salida del dispositivo de administración de fármaco y bloquear al menos un orificio del dispositivo de administración de fármaco para impedir que el flujo de gas presurizado escape.

20 El procedimiento puede incluir además uno o más de evitar que las unidades de fármaco salgan del dispositivo de administración de fármaco, permitir que el flujo de gas presurizado viaje alrededor de periferias exteriores de las unidades de fármaco, filtrar el flujo de gas presurizado antes de que el gas entre en el dispositivo de administración de fármaco para eliminar los contaminantes y filtrar el flujo de gas presurizado después de que el gas salga del dispositivo de administración de fármaco para eliminar al menos una parte de cualquier partícula de fármaco y/o partículas de excipiente arrastradas en el gas presurizado.

30 En otro aspecto, se proporciona un sistema para cargar un dispositivo de administración de fármaco. El sistema puede incluir un canal de entrada, una fuente de unidad de fármaco y una fuente de gas presurizado. El canal de entrada está en comunicación con el dispositivo de administración de fármaco e incluye una abertura de entrada de fármaco. Una fuente de unidad de fármaco está en comunicación con el canal de entrada a través de la abertura de entrada de fármaco. La fuente de gas presurizado está en comunicación con el canal de entrada a partir de un emplazamiento aguas arriba de la abertura de entrada de fármaco. La fuente de gas presurizado es operable para dirigir un flujo de gas presurizado a través del canal de entrada.

35 El sistema puede incluir además una válvula de fuente de unidad de fármaco, una válvula de gas presurizado y un controlador. La válvula de fuente de unidad de fármaco se puede operar para permitir o evitar selectivamente que las unidades de fármaco pasen a través de la abertura de entrada de fármaco. La válvula de fuente de gas presurizado se puede operar para permitir o evitar selectivamente que el flujo de gas presurizado pase a través del canal de entrada. El controlador se puede operar para controlar la válvula de fuente de unidad de fármaco y la válvula de fuente de gas presurizado.

### **Breve descripción de los dibujos**

- La **Figura 1** es una vista en planta de una realización de un dispositivo de administración de fármaco.  
 La **Figura 2** es una vista en planta del dispositivo de administración de fármaco mostrado en la **Figura 1**, que ilustra el dispositivo de administración de fármaco dentro de un instrumento de despliegue.  
 50 La **Figura 3** es una vista en planta de otra realización de un dispositivo de administración de fármaco.  
 La **Figura 4** es una vista en planta del dispositivo de administración de fármaco mostrado en la **Figura 3**, que ilustra el dispositivo de administración de fármaco dentro de un instrumento de despliegue.  
 La **Figura 5** ilustra vistas transversales de un cuerpo del dispositivo del dispositivo de administración de fármaco mostrado en la **Figura 3**, con **las Figuras 5A y 5B** ilustrando diversas colocaciones de una abertura.  
 55 La **Figura 6** es una vista en perspectiva de una realización de un comprimido de fármaco sólido para implante o inserción intravesical.  
 La **Figura 7** es una ilustración que muestra el tamaño de un ejemplo de un dispositivo de administración de fármaco en comparación con una aproximación de la región de trigono de la vejiga.  
 La **Figura 8** ilustra una realización de una parte de depósito de fármaco, en el que la **Figura 8A** es una vista en

planta y la **Figura 8B** es una vista transversal lateral.

La **Figura 9** ilustra formas de ejemplo para un marco de retención de un dispositivo de administración de fármaco.

5 La **Figura 10** ilustra configuraciones de ejemplo para dispositivos de administración de fármaco que tienen al menos una parte de administración de fármaco y una parte de marco de retención.

La **Figura 11** es un diagrama de bloques que ilustra una realización de un procedimiento para preparar un comprimido de fármaco sólido.

La **Figura 12** es un diagrama de bloques que ilustra una realización de un procedimiento para fabricar un dispositivo de administración de fármaco.

10 La **Figura 13** es un diagrama de bloque que ilustra una realización de un procedimiento de carga de un dispositivo de administración de fármaco con unidades de fármaco.

La **Figura 14** es una vista lateral de una realización de un sistema de carga de un dispositivo de administración de fármaco con comprimidos de fármaco.

15 La **Figura 15** es una vista esquemática de otra realización de un sistema para cargar un dispositivo de administración de fármaco con unidades de fármaco.

La **Figura 16** es una vista en perspectiva de otra realización de un sistema para cargar un dispositivo de administración de fármaco con unidades de fármaco.

La **Figura 17** es una vista transversal de la realización del sistema para cargar un dispositivo de administración de fármaco mostrado en la **Figura 16**.

20 La **Figura 18** ilustra un procedimiento para implantar un dispositivo de administración de fármaco.

La **Figura 19** es una vista sagital de un paciente masculino, que ilustra un dispositivo de administración de fármaco que sale de un instrumento de despliegue y entra en la vejiga del paciente.

### **Descripción detallada**

25 Se proporcionan dispositivos implantables que se pueden desplegar o implantar en un lumen o cavidad corporal de un paciente, tal como la vejiga u otro sitio genitourinario, para liberación de uno o más fármacos a lo largo de un período prolongado. Las formas de fármaco para su uso con tales dispositivos también se divulgan, junto con sistemas y procedimientos para preparar tales formas de fármaco y sistemas y procedimientos para cargar dichas formas de fármaco en los dispositivos implantables. Los dispositivos, procedimientos y formas de fármaco descritas en el presente documento mejoran a los descritos en la Publicación de Estados Unidos N° 2009/0149833, publicada el 11 de junio de 2009, que se incorpora en el presente documento por referencia.

35 El dispositivo implantable se diseña para despliegue en y retención dentro de una parte del cuerpo, tal como la vejiga. El dispositivo puede ser flexible de forma que el dispositivo se puede deformar para inserción, aunque una vez implantado el dispositivo se puede resistir a la excreción como respuesta a las fuerzas de micción u otras fuerzas. En realizaciones particulares, un dispositivo de administración de fármaco implantable se carga con uno o más fármacos en forma de una pluralidad de unidades de fármaco sólidas, tales como comprimidos o gránulos. El uso de las formulaciones de fármaco sólidas permite (i) reducir el tamaño de un dispositivo implantable que administra una carga útil seleccionada (por ejemplo, masa de fármaco) o (ii) aumentar la carga útil que se puede administrar a partir de un dispositivo de un tamaño seleccionado, o (iii) una combinación de los mismos.

40 De forma provechosa, el dispositivo cargado con fármaco en una realización preferida es flexible o deformable a pesar de estar cargado con un fármaco sólido, ya que se permite que cada unidad de fármaco se mueva con referencia a unidades de fármaco adyacentes. En particular, los intersticios o roturas entre las unidades de fármaco individuales pueden formar desahogos que permiten la deformación del dispositivo, a la vez que permiten que las unidades de fármaco individuales conserven su forma sólida. En una realización, el fármaco sólido se carga en el dispositivo de administración de fármaco colocando una o más unidades de fármaco cerca de una entrada en el dispositivo de administración de fármaco y dirigiendo las unidades de fármaco hacia dentro del dispositivo de administración de fármaco usando una fuente de gas presurizado, tal como mediante la depresión de una jeringa de aire en comunicación fluida con el dispositivo. Por ejemplo, los fármacos se pueden alinear en serie en la luz estrecha y alargada de un depósito de fármaco.

50 En realizaciones particulares, el dispositivo de administración de fármaco es pequeño, tal como lo suficientemente pequeño para insertarse a través de un instrumento de despliegue que se extiende a través de la uretra y dentro de la vejiga. Un dispositivo de este tipo se puede cargar con comprimidos de fármaco sólidos que son "mini comprimidos" de tamaño reducido. En una realización preferida, los comprimidos de fármaco son sustancialmente más pequeños que los comprimidos de fármaco convencionales y a diferencia de los comprimidos convencionales que tienden a tener una forma achaparrada, los comprimidos de fármaco pueden ser altos y alargados y/o pueden tener caras extremas planas, en lugar de convexas. Los comprimidos de fármaco también pueden estar constituidos en su mayoría por fármaco y casi ningún o ningún excipiente, de forma que los comprimidos de fármaco contienen una gran cantidad de fármaco considerando el tamaño del comprimido. El dispositivo de administración de fármaco puede controlar la liberación del fármaco dentro del organismo y por lo tanto el comprimido de fármaco puede incluir poco o ningún excipiente para controlar la liberación del fármaco. En lugar de ello, los excipientes presentes en los comprimidos de fármaco pueden estar presentes principalmente o completamente para facilitar el procedimiento de formación de comprimido. Por tanto, el dispositivo puede proporcionar una carga útil de fármaco muy alta en una base de volumen o peso, tal como al menos el 50 % p de fármaco, a diferencia de dispositivos intravesicales

conocidos, tales como esponjas o estructuras de espuma reticulada que se pueden cargar con tan poco como del 1 al 10 % p de fármaco.

5 En realizaciones particulares, el dispositivo de administración de fármaco puede administrar lidocaína u otro análogo de cocaína por vía local a la vejiga a lo largo de un período de tiempo relativamente prolongado para el tratamiento de una afección tal como IC/SVD, vejiga neurogénica o dolor tal como dolor postoperatorio. En tales realizaciones, el dispositivo se puede cargar con lidocaína en forma sólida, tal como en forma de una pluralidad de comprimidos de fármaco separados. Se proporcionan composiciones de tales comprimidos de fármaco sólidos, junto con procedimientos para preparar los mismos.

10 El dispositivo se puede implantar de forma no quirúrgica y puede administrar fármaco mucho después de que el procedimiento de implante ha terminado, tanto por vía pasiva como por vía local. Cuando se implanta en la vejiga, el dispositivo supera muchas deficiencias de tratamientos convencionales, tales como administración mediante instilación, que se tiene que repetir; administración a través de dispositivos convencionales, que se tienen que recargar una vez implantados; administración a través de catéteres, que proporciona una vía para que las bacterias migren hacia la vejiga y administración sistémica, que está asociada con riesgo de efectos secundarios y administración de fármacos reducida al sitio diana. Por el contrario, el presente dispositivo se puede implantar una vez y puede liberar fármaco a lo largo de un período de tiempo prolongado sin cirugía o intervenciones frecuentes, reduciendo la oportunidad de infección y efectos secundarios, aumentando la cantidad de fármaco administrado por vía local o por vía regional a la vejiga y mejorando la calidad de vida del paciente durante el procedimiento de tratamiento.

## 20 I. El dispositivo de administración de fármaco implantable

El dispositivo de administración de fármaco incluye en general dos partes o porciones principales: la parte de depósito de fármaco y la parte de marco de retención. La parte de depósito de fármaco puede contener el fármaco que se tiene que administrar al organismo y la parte de marco de retención puede facilitar la retención del dispositivo dentro del organismo.

25 Un ejemplo de realización de un dispositivo de administración de fármaco **100** se ilustra en la **Figura 1**. El dispositivo **100** incluye una parte de depósito de fármaco **102** y una parte de marco de retención **104**. La parte de depósito de fármaco **102** está unida a puntos discretos sobre la parte de marco de retención **104** pero está de otra manera separada o espaciada de la parte del marco de retención **104**. En la **Figura 1**, el dispositivo **100** se muestra en una forma relativamente expandida adecuada para retención en el organismo y en la **Figura 2** el dispositivo **100** se muestra en una forma de perfil relativamente más bajo para despliegue a través del canal **200** de un instrumento de despliegue, tal como un cistoscopio u otro catéter. A continuación del despliegue en el organismo, el dispositivo **100** puede asumir la forma relativamente expandida para retener el dispositivo de administración de fármaco en la cavidad o el lumen corporal.

35 Para los fines de la presente divulgación, la expresión “forma de perfil relativamente más alto” o “forma de retención” indica de forma general cualquier forma adecuada para retener el dispositivo en el emplazamiento de implante pretendido, incluyendo pero sin limitación la forma de pretzel mostrada en la **Figura 1** que es adecuada para retener el dispositivo en la vejiga. De forma similar, la expresión “forma de perfil relativamente más bajo” o “forma desplegada” indica en general cualquier forma adecuada para desplegar el dispositivo de administración de fármaco en el organismo, incluyendo la forma lineal o alargada mostrada en la **Figura 2** que es adecuada para desplegar el dispositivo a través del canal de trabajo del catéter, cistoscopio u otro instrumento de despliegue posicionado en un lumen del organismo, tal como la uretra. En una realización, el dispositivo de administración de fármaco asume de forma natural la forma relativamente expandida, en cuyo caso el dispositivo se puede deformar, manualmente o con la ayuda de un aparato externo, en la forma de perfil relativamente más bajo para inserción en el organismo y una vez desplegado el dispositivo puede volver de forma espontánea o natural a la forma inicial relativamente expandida para retención en el organismo.

En particular, la parte de marco de retención puede incluir un marco de retención que retiene al dispositivo en el organismo, tal como en la vejiga. El marco de retención puede tener determinado límite y módulo elástico que permite que el dispositivo se introduzca en el organismo en una forma de perfil relativamente más bajo pero después permite que el dispositivo vuelva a la forma relativamente expandida una vez dentro del organismo. El dispositivo también puede tener un módulo elástico suficiente para impedir que el dispositivo asuma la forma de perfil relativamente más bajo una vez implantado o para limitar o evitar la expulsión accidental del dispositivo del organismo bajo fuerzas esperadas. Por ejemplo, las características del marco de retención se pueden seleccionar para facilitar la retención del dispositivo en una forma relativamente expandida a pesar de fuerzas esperadas en la vejiga, tal como las fuerzas hidrodinámicas asociadas con la micción o la contracción del músculo detrusor. Por tanto, la expulsión a partir de la vejiga se impide o evita de forma que el dispositivo puede administrar un fármaco en la vejiga a lo largo de un período de tiempo prolongado. Una configuración de este tipo facilita la administración de un fármaco tal como lidocaína a la vejiga a lo largo de un período prolongado para el tratamiento de afecciones tales como cistitis intersticial, vejiga neurogénica o dolor, entre otras.

La **Figura 3** ilustra otro ejemplo de realización de un dispositivo de administración de fármaco **300** que tiene una parte de depósito de fármaco **302** y una parte de marco de retención **304** y la **Figura 4** ilustra el dispositivo **300** en un canal de trabajo **402** de un instrumento de despliegue **400**. Las partes de depósito de fármaco y marco de retención **302**, **304** del dispositivo de administración de fármaco **300** están alineadas longitudinalmente y están acopladas entre sí a lo largo de su longitud.

En particular, el dispositivo de administración de fármaco **300** incluye un cuerpo del dispositivo elástico o flexible **306** que define un interior del depósito de fármaco **308** y un interior del marco de retención **310**. El interior del depósito de fármaco **308** se diseña para alojar una formulación de fármaco, tal como una pluralidad de comprimidos de fármaco sólidos **312**, para formar la parte de depósito de fármaco **302**. El interior del marco de retención **310** se diseña para alojar un marco de retención **314** para formar la parte de marco de retención **304**. Los lúmenes ilustrados **308**, **310** están separados el uno del otro, aunque son posibles otras configuraciones.

Como se muestra en las vistas transversales de la **Figura 5**, el cuerpo del dispositivo **306** incluye un tubo o pared **322** que define el interior del depósito de fármaco **308** y un tubo o pared **324** que define el interior del marco de retención **310**. Los tubos **322**, **324** y lúmenes **308**, **310** pueden ser sustancialmente cilíndricos, teniendo el interior del depósito de fármaco **308** un diámetro relativamente más grande que el interior del marco de retención **310**, aunque se pueden seleccionar otras configuraciones en base a, por ejemplo, la cantidad de fármaco que se tiene que administrar, el diámetro del marco de retención y consideraciones de despliegue tales como el diámetro interior del instrumento de despliegue. El cuerpo del dispositivo **306** se puede formar de forma solidaria, tal como a través de moldeo o extrusión, aunque es posible la construcción y el ensamblaje separados de los tubos **322**, **324**. La pared **324** que define el interior del marco de retención **310** se puede extender a lo largo de la longitud completa de la pared **322** que define el interior del depósito de fármaco **308**, de forma que el interior del marco de retención **310** tiene la misma longitud que el interior del depósito de fármaco **308** como se muestra, aunque una pared puede ser más corta que la otra pared en otras realizaciones. Además, las dos paredes **322**, **324** están unidas a lo largo de la longitud completa del dispositivo en la realización ilustrada, aunque se puede emplear unión intermitente.

Como se muestra en la **Figura 3**, el interior del depósito de fármaco **308** está cargado con una pluralidad de unidades de fármaco **312** en una disposición en serie. Por ejemplo, se pueden cargar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 unidades de fármaco **312**, tal como entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70 unidades de fármaco **312** o más particularmente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 unidades de fármaco **312**. Sin embargo, se puede usar cualquier pluralidad de unidades de fármaco. El interior del depósito de fármaco **308** incluye una entrada **330** y una salida **332**, que se muestran como aberturas relativamente circulares en extremos opuestos del interior del depósito de fármaco **308**. La entrada **330** proporciona ingreso de las unidades de fármaco para que las unidades de fármaco **312** se coloquen dentro del interior del depósito de fármaco **308** durante la carga y ensamblaje del dispositivo, tal como mediante un flujo de gas presurizado, en cuyo caso la salida **332** proporciona un egreso para que el flujo de gas presurizado escape a partir del interior del depósito de fármaco **308**. Una vez que las unidades de fármaco **312** se han cargado, al menos dos tapones extremos **320** bloquean la entrada **330** y salida **332**. Los tapones extremos **320** pueden ser tapones cilíndricos insertados dentro de la entrada **330** y la salida **332**, teniendo cada uno un diámetro exterior ligeramente mayor que un diámetro interior para el interior del depósito de fármaco **308** de forma que los tapones encierran sustancialmente la entrada **330** y la salida **332** y se conservan ajustados en posición. En algunos casos, se pueden colocar varios tapones extremos **320** en la entrada **330** o la salida **332**. Los tapones extremos **320** también se pueden omitir, en cuyo caso la entrada **330** y la salida **332** pueden estar cerradas con un material, como adhesivo, que se coloca en el interior del depósito de fármaco **308** de forma operativa y se cura en el mismo.

En algunas realizaciones, los comprimidos de fármaco **312** pueden no llenar el interior del depósito de fármaco **308** completo. En tales realizaciones, se puede usar un material de carga para rellenar el resto del interior del depósito de fármaco **308**. Por ejemplo, los comprimidos de fármaco **312** se pueden cargar en una parte central del interior del depósito de fármaco **308** y el material de carga se puede cargar en las partes extremas restantes del interior del depósito de fármaco **308**. El material de carga se puede insertar en las partes finales del interior del depósito de fármaco **308** después de que el interior se carga con los comprimidos de fármaco **312**. El material de carga puede ser un material adhesivo polimérico, tal como adhesivo de silicona. El adhesivo se puede colocar en el interior del depósito de fármaco **308** en forma operativa y se puede curar en el mismo. Tales adhesivos se pueden curar a temperatura ambiente o como respuesta a un estímulo externo, tal como calor. Un ejemplo de adhesivo de silicona adecuado es MED3-4213 por Nusil Technology LLC. En algunos casos, el material de carga puede encerrar la entrada **330** y la salida **332**, en cuyo caso los tapones extremos **320** pueden o no proporcionarse. El material de carga también puede ser varios tapones extremos **320** insertados en las partes finales del interior del depósito de fármaco **308**.

Una vez que las unidades de fármaco **312** se han cargado, se pueden formar intersticios **316** o roturas entre unidades de fármaco adyacentes **312**. Los intersticios o roturas **316** pueden servir como desahogos que se adaptan a la deformación o movimiento del dispositivo **300**, a la vez que permiten que las unidades de fármaco individuales **312** conserven su forma sólida durante el almacenamiento y el despliegue. Por tanto, el dispositivo de administración de fármaco **300** puede ser relativamente flexible o deformable a pesar de estar cargado con un fármaco sólido, ya que se permite que cada unidad de fármaco **312** se mueva con referencia a unidades de fármaco adyacentes **312**. A lo largo de la longitud del interior del depósito de fármaco del dispositivo **308**, las unidades de fármaco **312** pueden

tener la misma composición o pueden variar de composición y en algunos casos las unidades de fármaco **312** de composiciones diferentes pueden estar en depósitos diferentes que están separados, axialmente o radialmente, a lo largo de la longitud del I de depósito de fármaco **308**.

5 El interior del marco de retención **310** está cargado con el marco de retención **314**, que puede ser un alambre elástico formado a partir de nitinol u otro material súper elástico o con memoria de forma. El marco de retención **310** se puede configurar para volver de forma espontánea a una forma de retención, tal como la forma de "pretzel" ilustrada u otra forma en espiral.

10 El material usado para formar el cuerpo del dispositivo **306** puede ser elástico o flexible para permitir el movimiento del dispositivo **300** entre formas de despliegue y retención. Cuando el dispositivo está en la forma de retención, la forma de marco de retención **304** puede tender a alojarse dentro de la parte de depósito de fármaco **302** como se muestra, aunque la parte de marco de retención **304** se puede colocar dentro, fuera, encima o debajo de la parte de depósito de fármaco **302** en otros casos. El material flexible también permite que el cuerpo del dispositivo **306** se flexione hacia afuera o se expanda de forma circular como respuesta a un flujo de gas presurizado a través del interior del depósito de fármaco **308** durante la carga de fármaco, como se describe más adelante. El material usado para formar el cuerpo del dispositivo **306** también puede ser permeable al agua o poroso de forma que el fluido solubilizante pueda entrar en la parte de depósito de fármaco **302** para solubilizar las unidades de fármaco **312** una vez que el dispositivo se ha implantado. Por ejemplo, se puede usar silicona u otro material elastomérico biocompatible.

20 Aunque no se muestra en la **Figura 1**, el dispositivo de administración de fármaco **100** se puede cargar con unidades de fármaco similares y se pueden formar intersticios o roturas entre las unidades de fármaco de forma que el dispositivo **100** es flexible.

25 En una realización en la cual el dispositivo de administración de administración de fármaco se diseña para implantarse en la vejiga, el dispositivo de administración de fármaco se diseña para insertarse dentro (y opcionalmente retirarse desde) la vejiga a través de la uretra por vía cistoscópica. Por tanto, el dispositivo puede tener un tamaño y forma para pasar a través de una vía tubular estrecha de un instrumento de despliegue, tal como un catéter o cistoscopio. Típicamente, un cistoscopio para un ser humano adulto tiene un diámetro exterior de aproximadamente 5 mm y un canal de trabajo que tiene un diámetro de aproximadamente 2,4 mm. Por tanto, el dispositivo puede ser de un tamaño relativamente pequeño. Por ejemplo, cuando el dispositivo se deforma elásticamente para tener una forma de perfil relativamente más bajo, el dispositivo para un paciente adulto puede tener un diámetro exterior total que es menor de aproximadamente 2,6 mm, tal como menor de aproximadamente 2,4 mm. Para pacientes pediátricos, las dimensiones del dispositivo pueden ser más pequeñas, tal como proporcionalmente más pequeñas en base a diferencias de tamaño anatómicas y/o las diferencias de dosificaciones de fármaco entre pacientes adultos y pediátricos.

35 Además de permitir la inserción, el tamaño relativamente pequeño del dispositivo también puede reducir la incomodidad del paciente y el trauma a la vejiga. Por ejemplo, el tamaño relativamente pequeño del dispositivo puede reducir la irritación del trigono de la vejiga, que es responsable de crear la sensación de urgencia de micción. Sin embargo, el tamaño global del dispositivo es más grande que el área de trigono de la vejiga de forma que el dispositivo no puede mantenerse confinado o atrapado dentro del área de trigono. Por ejemplo, una vejiga de un ser humano adulto típicamente tiene una capacidad de aproximadamente de 500 ml y tiene un diámetro de aproximadamente 12,6 cm cuando está llena. La región de trigono se puede aproximar a un triángulo que tiene un vértice superior que representa el cuello de la vejiga y dos vértices inferiores que representan los orificios ureterales. La **Figura 7** muestra un ejemplo de triángulo **T** que se aproxima al trigono de un hombre adulto. En un hombre, la distancia desde el cuello de la vejiga hasta uno de los orificios ureterales es aproximadamente 2,75 cm y la distancia entre los dos orificios ureterales es aproximadamente 3,27 cm. Por tanto, en la **Figura 7**, la distancia desde el vértice superior hasta cualquiera de los vértices inferiores es aproximadamente 2,8 cm mientras que la distancia entre los dos vértices inferiores es 3,3 cm. El dispositivo **700** puede tener un tamaño de forma que cuando el dispositivo **700** se superpone al triángulo **T**, sustancialmente todo el triángulo **T** cabe dentro del interior del dispositivo **700**. Tal dimensionamiento asegura que el dispositivo no puede quedar atrapado en la región de trigono. Por su puesto, el tamaño del dispositivo puede variar dependiendo del tamaño del animal y la región de trigono correspondientes. En una mujer adulta, por ejemplo, la distancia entre los dos orificios ureterales es aproximadamente 2,68 cm y la distancia desde el cuello de la vejiga hasta uno de los orificios ureterales es aproximadamente 2,27 cm. Animales más pequeños pueden tener regiones de trigono más pequeñas. Sin embargo, el dispositivo también puede tener otros tamaños con respecto a la región de trigono.

55 El dispositivo también puede tener una densidad que es menor que la densidad de la orina o del agua, de forma que el dispositivo puede flotar dentro de la vejiga. Tal flotación, aunque no es necesaria puede evitar que el dispositivo toque la región de trigono sensible de la vejiga cerca del cuello de la vejiga. Por ejemplo, el dispositivo puede estar hecho de materiales de construcción de densidad relativamente baja o aire u otro gas pueden estar atrapados dentro del dispositivo. La superficie exterior del dispositivo, además, puede ser suave y lisa sin bordes o puntas afilados.

60 La configuración y forma exactas del dispositivo de administración de fármaco implantable se pueden seleccionar dependiendo de diversos factores incluyendo el sitio específico de despliegue o implante, la vía de implante, el

fármaco y el régimen de dosificación y la aplicación terapéutica del dispositivo. El diseño del dispositivo puede minimizar el dolor y la incomodidad del paciente, mientras que administra por vía local una dosis terapéuticamente eficaz del fármaco a un sitio de tejido en un paciente, tal como el tejido urotelial.

5 El dispositivo de administración de fármaco implantable se puede fabricar para ser completa o parcialmente reabsorbible de forma que no se requiera el explante o retirada del dispositivo a continuación de la liberación de la formulación de fármaco. Como se usa en el presente documento, el término “reabsorbible” significa que el dispositivo, o parte del mismo, se degrada *in vivo* mediante disolución, hidrólisis enzimática, erosión o una combinación de las mismas. En una realización, esta degradación ocurre en un momento en el que no interfiere con la cinética pretendida de liberación del fármaco del dispositivo. Por ejemplo, la reabsorción sustancial del dispositivo  
10 puede no ocurrir hasta después de que la formulación de fármaco se ha liberado sustancial o completamente. En otra realización, el dispositivo reabsorbible y la liberación de la formulación de fármaco se controla al menos en parte mediante las características de degradación o erosión del cuerpo del dispositivo reabsorbible. Como alternativa, el dispositivo de administración de fármaco implantable puede ser al menos parcialmente no reabsorbible. En algunas realizaciones, el dispositivo está hecho de materiales adecuados para aplicaciones urológicas, tales como silicona  
15 de grado médico, látex natural, PTFE, ePTFE, PLGA, PGS, acero inoxidable, nitinol, Elgiloy (aleación metálica no ferromagnética) polipropileno, polietileno, policarbonato, poliéster, nylon, o combinaciones de los mismos.

A continuación de la liberación de la formulación de fármaco, el dispositivo y/o el marco de retención se pueden retirar sustancialmente intactos o en múltiples trozos. En una realización particular, el dispositivo es parcialmente reabsorbible de forma que el dispositivo, tras la reabsorción parcial, se rompe en trozos no reabsorbibles lo suficientemente pequeños para excretarse desde la vejiga. En la técnica se conocen materiales de construcción  
20 útiles reabsorbibles y no reabsorbibles biocompatibles.

En una realización preferida, el dispositivo de administración de fármacos se esteriliza, tal como después de que el dispositivo se fabrique/ensamble y antes de que el dispositivo se implante. En algunos casos, el dispositivo se puede esterilizar después de que el dispositivo se envasa, tal como sometiendo el envase a radiación gamma o gas de  
25 óxido de etileno.

#### La parte de depósito de fármaco

En una realización, la parte de depósito de fármaco del dispositivo incluye un tubo alargado. Un interior del tubo puede definir uno o más depósitos de fármaco y una formulación de fármaco se puede alojar en el depósito o depósitos de fármaco. En otra realización, la parte de depósito de fármaco tiene una forma diferente a un tubo.

30 La velocidad de liberación del fármaco a partir de la parte de depósito de fármaco se controla de forma general mediante el diseño de la combinación de los componentes del dispositivo, incluyendo pero sin limitación los materiales, dimensiones, área de superficie y aberturas de la parte de depósito de fármaco, así como también la formulación de fármaco particular y masa total de carga de fármaco entre otros.

Un ejemplo de una parte de depósito de fármaco de este tipo se muestra en las **Figuras 8A y 8B**. Como se muestra, la parte de depósito de fármaco **800** generalmente incluye un cuerpo formado a partir de un tubo elastomérico **802**. El tubo **802** define un depósito **804** que contiene una pluralidad de comprimidos de fármaco **806**. Los extremos del tubo **802** se pueden sellar con estructuras de sellado **808** descritas más adelante. Al menos una abertura **810** se puede disponer en el tubo **802**. En los casos en los que se proporciona una abertura **810**, la abertura **810** puede estar cerrada mediante una membrana temporalizada degradable **812**, que puede controlar el inicio de la liberación  
40 de la formulación de fármaco a partir del depósito. En algunos casos, una cubierta o revestimiento **814** se puede colocar alrededor de al menos una parte del tubo **802** para controlar o reducir la velocidad de liberación, tal como reduciendo el área de superficie osmótica del tubo o reduciendo la difusión a través de la pared del tubo. Con fines de simplicidad, las cubiertas o revestimientos **814** no se muestran en la **Figura 8B**. Los ejemplos adicionales se muestran en las **Figuras 1-4**.

45 En una realización, la parte de depósito de fármaco funciona como una bomba osmótica. En tales realizaciones, el tubo se puede fabricar a partir de un material permeable al agua tal como una silicona o el tubo puede tener una estructura porosa, o ambas. A continuación del implante, el agua o la orina se filtran a través de la pared del tubo, entran en el depósito y se absorben por la formulación de fármaco. El fármaco solubilizado se dosifica a una velocidad controlada fuera del depósito a través de una o más aberturas, impulsado por presión osmótica en el  
50 depósito. La velocidad de administración y el rendimiento global de la bomba osmótica están influidos por parámetros de dispositivo, tales como el área de superficie del tubo; la permeabilidad al líquido del material usado para formar el tubo; la forma, tamaño, número y colocación de las aberturas; y el perfil de disolución de la formulación de fármaco, entre otros factores. La velocidad de administración se puede pronosticar a partir de los parámetros físico-químicos que definen el sistema de administración de fármaco particular, de acuerdo con principios bien conocidos, que se describen por ejemplo en Theeuwes, J. Pharm. Sci., 64(12): 1987-91 (1975). En algunas realizaciones, el dispositivo puede mostrar de forma inicial una velocidad de liberación de orden cero y posteriormente puede mostrar una velocidad de liberación reducida de orden no cero, en cuyo caso el perfil de liberación de fármaco global se puede determinar mediante la velocidad de liberación de orden cero inicial y la carga útil total. Los ejemplos ilustrativos de diseños de bombas osmóticas y las ecuaciones para solucionar dichos diseños  
55

se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2009/0149833.

En una realización alternativa, el dispositivo puede funcionar básicamente mediante difusión de fármaco a partir del tubo a través de (i) una o más aberturas separadas formadas en la pared del tubo o (ii) a través de la pared del propio tubo, que puede ser permeable al fármaco o que puede tener varios poros realizados con máquina o formados de otra manera a través del mismo para permitir el paso del fármaco o (iii) una combinación de los mismos. En realizaciones en las cuales la difusión ocurre a través de la pared, la abertura o aberturas pueden no estar incluidas. Un ejemplo se proporciona más adelante en el **Ejemplo 1**. En aún otras realizaciones, el dispositivo puede funcionar mediante una combinación de osmosis y difusión.

La parte de depósito de fármaco puede estar hecha de un material elastomérico, que puede permitir que el dispositivo se deforme elásticamente para su inserción en un paciente, por ejemplo, durante su despliegue a través del instrumento de despliegue tal como un cistoscopio o catéter. Por ejemplo, el tubo se puede deformar elásticamente a lo largo con el marco de retención para implante intravesical, como se ha descrito con mayor detalle más adelante.

En realizaciones preferidas, la parte de depósito de fármaco está hecha de un material que es tanto elastomérico como permeable al agua. Un material de ejemplo es silicona que es tanto elastomérico como permeable al agua aunque se pueden usar otros materiales biocompatibles.

La longitud, el diámetro y el espesor del tubo se pueden seleccionar en base al volumen de formulación que tiene que contener, la velocidad de administración deseada del fármaco a partir del tubo, el sitio pretendido de implante del dispositivo dentro del organismo, la integridad mecánica deseada del dispositivo, la velocidad de liberación deseada o permeabilidad al agua y orina, el tiempo de inducción deseado antes de la aparición de la liberación inicial y el procedimiento o vía de inserción dentro del organismo deseados, entre otros. El espesor de la pared del tubo se puede determinar en base a las propiedades mecánicas y la permeabilidad al agua del material de tubo, ya que una pared de tubo que es demasiado delgada puede no tener suficiente integridad mecánica mientras que una pared de tubo que es demasiado gruesa puede experimentar un tiempo de inducción indeseablemente largo para la liberación de fármaco inicial desde el dispositivo.

En una realización, el cuerpo del dispositivo es no reabsorbible. El mismo puede estar hecho de tubería de silicona de grado médico, como se conoce en la técnica. Otros ejemplos de materiales no reabsorbibles adecuados incluyen polímeros sintéticos seleccionados entre poliéteres, poli(acrilatos), poli(metacrilatos), poli(vinil pirrolidonas), poli(vinil acetatos), poli(uretanos), celulosas, acetatos de celulosa, poli(siloxanos), poli(etileno), poli(tetrafluoroetileno) y otros polímeros fluorados, poli(siloxanos), copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos.

En una realización, el cuerpo del dispositivo es reabsorbible. En una realización de un dispositivo reabsorbible, el tubo del cuerpo está hecho de un polímero biodegradable o bioerosionable. Los ejemplos de materiales reabsorbibles adecuados incluyen polímeros sintéticos seleccionados entre poli(amidas), poli(ésteres), poli(éster amidas), poli(anhídridos), poli(ortoésteres), polifosfazenos, pseudo poli(amino ácidos), poli(glicerol-sebacato) (PGS), copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos. En una realización preferida, los polímeros sintéticos reabsorbibles se seleccionan entre ácidos poli(lácticos), ácidos poli(glicólicos), ácidos poli(láctico-co-glicólicos), poli(caprolactonas) y mezclas de los mismos. Otros elastómeros biorreabsorbibles curables incluyen derivados de poli(caprolactona) (PC), poli(éster amidas) basadas en aminoalcohol (PEA) y citrato de poli(octano-diol) (POC). Los polímeros basados en PC pueden necesitar agentes de reticulación adicionales tales como diisocianato de lisina o 2,2-bis( $\epsilon$ -caprolacton-4-il)propano para obtener propiedades elastoméricas.

En una realización, el material que forma el cuerpo del dispositivo puede incluir un material "antimicrobiano", tal como un material de polímero impregnado con plata u otro agente antimicrobiano conocido en la técnica.

El tubo de una parte de depósito de fármaco puede ser sustancialmente lineal y en algunos casos puede ser sustancialmente cilíndrico con una sección transversal circular, aunque se pueden usar formas cuadradas, triangulares, hexagonales y otras formas de sección trasversal poligonales, entre otras.

Los extremos del tubo se pueden sellar para limitar el escape del fármaco, tal como una estructura de sellado u otro medio de sellado. La estructura de sellado puede tener cualquier forma adecuada para taponar o cerrar el extremo del tubo, tal como un cilindro **808** como se muestra en la **Figura 8A**, una bola, un disco u otros. Las estructuras de sellado adicionales se muestran en la **Figura 1** y **3**, ilustrando la **Figura 1** estructuras de sellado en forma de bola **116** y la **Figura 3** ilustrando estructuras de sellado en forma cilíndrica **320**. En algunas realizaciones, la estructura de sellado puede tener un diámetro mayor que el diámetro interior del tubo, de forma que el tubo se estira para ajustarse de forma ceñida alrededor de la estructura de sellado, cerrando el tubo y conservando la estructura de sellado en su lugar. En la **Figura 8A** se muestra un ejemplo. La estructura de sellado puede estar hecha de material biocompatible, incluyendo un metal tal como acero inoxidable, un polímero tal como silicona, una cerámica, zafiro o adhesivo, entre otros o combinaciones de los mismos. El material puede ser biodegradable o bioerosionable. Un adhesivo de silicona de grado médico u otro adhesivo también se pueden cargar en el tubo en una forma operativa y después se pueden curar dentro del tubo para sellar el extremo.

En algunas realizaciones, el tubo puede tener múltiples depósitos. Cada depósito se estar definido por una parte de

la superficie interior del tubo y al menos una división. La división puede ser una estructura de división o tapón insertado en el tubo, tal como un cilindro, esfera o disco, entre otros, en cuyo caso la estructura de división puede tener una sección transversal mayor que la del tubo, fijando a la estructura de división en su lugar y separando depósitos adyacentes. Por ejemplo, el tapón cilíndrico **808** de la **Figura 8A** que cierra el extremo del tubo puede en lugar de ello servir como una estructura de división para separar dos depósitos colocados adyacentes el uno al otro a lo largo de la longitud del tubo. La división puede ser porosa o semiporosa, no reabsorbible o reabsorbible y puede estar hecha de un material descrito anteriormente con referencia al tapón cilíndrico **808**. La división también se puede formar en el tubo, tal como mediante moldeo. Por ejemplo, una o más membranas se pueden extender a través del tubo a lo largo de su longitud para separar depósitos axiales que se extienden a lo largo de la longitud de un tubo, como se muestra en los Ejemplos J a L de la **Figura 10**. La división también puede ser una estructura que une dos tubos diferentes que sirven como depósitos separados, como se muestra en los Ejemplos M a O de la **Figura 10**.

Los múltiples depósitos permiten la separación de dos o más formulaciones de fármacos diferentes en depósitos diferentes, administrando un fármaco único a partir de depósitos diferentes a velocidades o en momentos diferentes a continuación del implante, o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, dos depósitos diferentes pueden tener configuraciones diferentes, tales como materiales diferentes, permeabilidades diferentes, números o emplazamientos de aberturas diferentes (o ausencia de aberturas), membranas temporalizadas diferentes en las aberturas, entre otros o combinaciones de los mismos. Los dos depósitos diferentes también pueden alojar formulaciones de fármaco iguales o diferentes en formas iguales o diferentes (tales como líquido, semi-sólido y sólido) o combinaciones de los mismos. Los dos depósitos diferentes además se pueden configurar para liberar fármaco a través de diferentes mecanismos de liberación, tal como a través de ósmosis a través de una abertura y mediante difusión a través de una pared de depósito de fármaco que puede carecer de una abertura completa. También se pueden proporcionar revestimientos o cubiertas a lo largo de diferentes partes de un depósito de fármaco único o a largo de diferentes depósitos de fármaco que alojan formulaciones de fármaco iguales o diferentes. Estas realizaciones se pueden combinar y variar para conseguir el perfil de liberación deseado del fármaco deseado.

Por ejemplo, el inicio de la liberación de las dos dosis en diferentes depósitos se puede separar por fases configurando el dispositivo de acuerdo con ello, tal como usando diferentes materiales para partes del tubo que definen diferentes depósitos, asociando la abertura o las aberturas de diferentes depósitos con diferentes membranas temporalizadas, colocando fármacos con diferentes solubilidades en los depósitos o colocando fármacos con diferentes formas en los depósitos, tal como una forma líquida para liberación inmediata y una forma sólida para solubilizarse antes de la liberación. Por tanto, el dispositivo puede liberar una parte de fármaco relativamente rápidamente después del implante mientras que otro fármaco puede experimentar un tiempo de inducción antes de comenzar la liberación.

En una realización, el volumen total del depósito (o depósitos combinados) es suficiente para contener todo el fármaco necesario para la administración local a lo largo del ciclo de un tratamiento único, y reduciendo el número de procedimientos necesarios para tratar una afección particular.

#### Aberturas

En algunas realizaciones, el dispositivo incluye una o más aberturas u orificios para dosificar el fármaco, tal como a través de ósmosis, difusión o una combinación de los mismos, entre otros. Las aberturas pueden estar separadas a lo largo del tubo para proporcionar una vía de paso para la liberación de la formulación de fármaco. Las aberturas u orificios pueden estar posicionados a través de una pared lateral o un extremo del tubo. Las aberturas pueden estar en comunicación fluida con uno o más depósitos. Las realizaciones de abertura demuestran en las partes de depósito de fármaco en las **Figura 1, 3 y 8** como aberturas **114, 318 y 810**, respectivamente.

La abertura puede estar localizada aproximadamente a la mitad de la parte de depósito de fármaco o adyacente a su salida, lo cual puede influir sobre la facilidad de carga de unidades de fármaco sólidas en la parte de depósito de fármaco como se describe más adelante. Las aberturas pueden colocarse lejos de una parte del tubo que se plegará durante la inserción para limitar el desgarro de membranas degradables en las aberturas.

En realizaciones en las cuales el dispositivo incluye un cuerpo del dispositivo que define lúmenes tanto de depósito de fármaco como de marco de retención, tal como la realización mostrada en la **Figura 3**, la abertura o las aberturas pueden tener diversas posiciones en la pared del interior del depósito de fármaco con referencia a la pared del l de marco de retención. Por ejemplo, como se muestra en la **Figura 5A** la abertura **318** se puede formar a través de la pared **322** del interior del depósito de fármaco **308** en un lado opuesto de la pared **324** del interior del marco de retención **310**. Como alternativa, como se muestra en la **Figura 5B**, el orificio **318** se puede formar en una ranura o hendidura definida entre las paredes **322, 324** del interior del depósito de fármaco **308** y el interior del marco de retención **310**. Cuando el orificio **318** está colocado de esta manera, las paredes **322, 324** sirven como defensas que impiden que el orificio **318** se posicione directamente adyacente al sitio de implante, tal como la pared de la vejiga, reduciendo la probabilidad de administrar una gran cantidad de fármaco a un emplazamiento particular. Sin embargo, tal colocación puede no ser necesaria y además, la colocación de la abertura mostrada en la **Figura 5A** puede ser relativamente fácil de conseguir desde una perspectiva de fabricación.

El tamaño, número y colocación de las aberturas se puede seleccionar para proporcionar una velocidad controlada de liberación del fármaco. Un dispositivo que funciona principalmente como una bomba osmótica puede tener una o más aberturas con un tamaño lo suficientemente pequeño para reducir la difusión del fármaco a través de aberturas, aunque lo suficientemente grandes y separadas de forma apropiada a lo largo del tubo para reducir la acumulación de presión hidrostática en el tubo. Dentro de estas limitaciones, el tamaño y número de las aberturas para un dispositivo único (o depósito) se puede variar para conseguir una velocidad de liberación seleccionada. En realizaciones ilustrativas, el diámetro de la abertura está entre aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , tal como entre aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , y más particularmente entre aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ . En un ejemplo particular, la abertura tiene un diámetro entre aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , tal como aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ . En realizaciones en las que el dispositivo funciona principalmente mediante difusión, las aberturas pueden estar en este intervalo o ser más grandes. Un dispositivo único puede tener aberturas de dos o más tamaños diferentes. La abertura puede ser circular, aunque son posibles y se prevén otras formas, dependiendo típicamente la forma de consideraciones de fabricación. Los ejemplos de procedimientos para formar las aberturas incluyen perforación mecánica, perforación con láser, ablación con láser y moldeado. La abertura puede estrecharse ligeramente desde un exterior hasta un interior del tubo y la abertura se puede crear antes o después de que el fármaco se cargue en el tubo. En la abertura también se puede formar en una estructura de orificio dispuesta en un extremo del tubo, tal como una estructura de orificio de precisión de rubí o zafiro de, por ejemplo, Bird Precision Orifices, Swiss Jewel Company.

En algunas realizaciones, la parte de depósito de fármaco puede no tener ninguna abertura, en cuyo caso el fármaco se puede liberar a través de un mecanismo de liberación diferente a osmosis, tal como difusión a través de la pared de la parte de depósito de fármaco. De forma similar, una parte de depósito de fármaco que tiene múltiples depósitos de fármaco separados puede tener aberturas asociadas con todos, algunos o ninguno de los depósitos de fármaco en cuyo caso la liberación a partir de los diferentes depósitos de fármaco puede ocurrir a través de mecanismos de liberación diferentes.

#### Membranas degradables

En una realización, se dispone una membrana degradable, es decir una membrana temporalizada, por encima o en las aberturas (por ejemplo, en registro con la abertura) para controlar el inicio de la liberación de la formulación de fármaco. La membrana degradable puede ser un revestimiento sobre toda o parte de la superficie exterior del tubo o una membrana separada por encima o dentro de la abertura. Dos o más membranas degradables también se pueden usar para controlar la liberación a partir de una abertura. Estas membranas pueden estar hechas, por ejemplo, de un polímero sintético reabsorbible (tal como poliéster, un poli(anhídrido), o una policaprolactona) o un material biológico reabsorbible (tal como colesterol, otros lípidos y grasas). Un ejemplo de membrana degradable **812** se muestra en la **Figura 8B** y en la Solicitud de Estados Unidos N° 2009/0149833 se describen detalles adicionales.

#### La formulación de fármaco

La formulación de fármaco puede incluir básicamente cualquier agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico, tal como uno que podría ser útil para administrar por vía local a una cavidad o un lumen corporal o por vía regional alrededor de la cavidad o el lumen corporal. La formulación de fármaco puede consistir únicamente en el fármaco o se pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El fármaco puede ser un agente biológico. Como se usa en el presente documento, el término "fármaco" con referencia a cualquier fármaco específico descrito en el presente documento incluye sus formas alternativas, tales como formas de sal, formas de ácido libre, formas de base libre e hidratos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen en la técnica y pueden incluir lubricantes, modificadores de la viscosidad, agentes tensioactivos, agentes osmóticos, diluyentes y otros ingredientes no activos de la formulación que tienen por objeto facilitar el manejo, la estabilidad, la dispersabilidad, humectabilidad y/o la cinética de liberación del fármaco.

En una realización preferida, la formulación de fármaco está en una forma sólida o semisólida con el fin de reducir el volumen global de la formulación de fármaco y de ese modo reducir el tamaño del dispositivo, facilitando el implante. La forma semisólida puede ser, por ejemplo, una emulsión o suspensión; un gel o una pasta. En muchas realizaciones, la formulación de fármaco incluye de una forma deseable ninguna o una cantidad mínima de excipiente por las mismas razones de minimización de volumen/tamaño.

En una realización, el fármaco es un fármaco de solubilidad elevada. Como se usa en el presente documento, el término "solubilidad elevada" se refiere a un fármaco que tiene una solubilidad por encima de aproximadamente 10 mg/ml de agua a 37°C. En realizaciones particulares, la liberación del fármaco de solubilidad elevada a partir del depósito de fármaco está dirigida de forma predominante por presión osmótica y se produce a partir de una o más aberturas en la pared lateral del tubo elástico del depósito de fármaco, aunque son posibles otras configuraciones.

En otra realización el fármaco es un fármaco de solubilidad baja. Como se usa en el presente documento, el término "solubilidad baja" se refiere a un fármaco que tiene una solubilidad desde de aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml de agua a 37°C. En una realización particular, la liberación del fármaco de solubilidad baja a partir del depósito de fármaco está dirigida de forma predominante o exclusivamente por difusión y se

produce a través de poros de paso interconectados o aberturas producidas con máquina en la pared lateral del tubo elástico del depósito de fármaco. Un ejemplo se proporciona más adelante en el **Ejemplo 1**, que describe la liberación de clorhidrato de lidocaína monohidratada, base de lidocaína o ambos, a partir de dispositivos de una abertura, de varias aberturas o sin aberturas. En otras realizaciones, el fármaco puede tener una solubilidad más elevada o más baja. En una realización, el fármaco se formula para mejorar su solubilidad aparente en el entorno de implante, tal como su solubilidad aparente en orina dentro de la vejiga.

En una realización, el dispositivo de administración de fármaco implantable se usa para proporcionar alivio del dolor al paciente. Se puede usar diversos agentes anestésicos, agentes analgésicos y combinaciones de los mismos. En una realización, el dispositivo se usa para administrar uno o más agentes anestésicos locales. El agente anestésico local puede ser un análogo de cocaína. En realizaciones particulares del dispositivo, el agente anestésico local es una aminoamida, una aminoéster o una mezcla de los mismos. Se prevén combinaciones de diferentes aminoamidas o combinaciones de diferentes aminoésteres. Los ejemplos ilustrativos de posibles aminoamidas incluyen lidocaína, prilocaína, mepivacaína, bupivacaína, articaína y ropivacaína. Los ejemplos ilustrativos de aminoésteres posibles incluyen benzocaína, procaína, proparacaína y tetracaína. Estos anestésicos locales típicamente son bases débiles y se pueden formular como una sal, tal como sal de clorhidrato, para volverlo soluble en agua, aunque los anestésicos también se pueden usar en forma de base libre o de hidrato.

En determinadas realizaciones, el agente anestésico incluye un opioide. Los ejemplos ilustrativos de agonistas opioides incluyen alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzil morfina, becitrámid, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfin, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxícodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. Otros fármacos opioides tales como agonistas de receptor opioide  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  y de nocicepción, se contemplan.

Los ejemplos ilustrativos de otros agentes de alivio de dolor adecuados incluyen agentes tales como alcohol salicílico, clorhidrato de fenazopiridina, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, flufenisal, ibuprofeno, indoprofeno, indometacina y naproxeno.

En determinadas realizaciones, el dispositivo de administración de fármaco se usa para tratar afecciones inflamatorias tales como cistitis intersticial, cistitis por radiación, síndrome de vejiga dolorosa, prostatitis, uretritis, dolor post-quirúrgico y cálculos renales. Los ejemplos no limitantes de fármacos específicos para estas afecciones incluyen lidocaína, glicosaminoglicanos (por ejemplo, condroitin sulfato, sulodexida), pentosano polisulfato de sodio (PPS), dimetil sulfóxido (DMSO), oxibutinina, mitomicina C, heparina, flavoxato, ketorolaco o una combinación de los mismos. Para cálculos renales, el fármaco o fármacos se pueden seleccionar para tratar dolor y/o para promover la disolución de los cálculos renales.

En una realización particular, el dispositivo de administración de fármaco se usa en asociación con la colocación de una endoprótesis vascular ureteral, tal como para tratar dolor, urgencia urinaria o frecuencia urinaria que se produce como resultado a partir de la colocación de la endoprótesis vascular ureteral. Los ejemplos no limitantes de grupos específicos para tal tratamiento incluyen anti-muscarínicos, bloqueantes  $\alpha$ , narcóticos y fenazopiridina, entre otros.

El dispositivo de administración de fármaco se puede usar, por ejemplo, para tratar incontinencia, frecuencia o urgencia urinaria, incluyendo incontinencia de urgencia e incontinencia neurogénica, así como también trigonitis. Los fármacos que se pueden usar incluyen agentes anticolinérgicos, agentes antiespasmódicos, agentes antimuscarínicos, agonistas  $\beta$ -2, alfa adrenérgicos, anticonvulsivos, inhibidores de la captación de norepinefrina, inhibidores de la captación de serotonina, bloqueantes del canal de calcio, abridores de canal de potasio y relajantes musculares. Los ejemplos ilustrativos de tales fármacos para el tratamiento de incontinencia incluyen oxibutinina, S-oxibutinina, emepronio, verapamil, imipramina, flavoxato, atropina, propantelina, tolterodina, rociverina, clenbuterol, darifenacina, terodilina, trospio, hiosciamina, propiverina, desmopresina, vamicamida, bromuro de clidinio, HCl dicitlomina, éster de aminoalcohol de glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de mepenzolato, bromuro de metescopolamina, bromhidrato de escopolamina, bromuro de iotropio, fumarato de fesoterodina, IM-46303 (Iamanouchi Co., Japón), lanperisona (Nippon Kaiaku Co., Japón), inaperisona, NS-21 (Nippon Shiniaku Orion, Formenti, Japón/Italia), NC-1800 (Nippon Chemipharm Co., Japón), ZD-6169 (Zeneca Co., Reino Unido) y yoduro de estilonio.

En otra realización, el dispositivo de administración de fármaco se usa para tratar cáncer del tracto urinario, tal como cáncer de vejiga y cáncer de próstata. Los fármacos que se pueden usar incluyen agentes antiproliferativos, agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos o una combinación de los mismos. Los ejemplos ilustrativos de fármacos que pueden ser adecuados para el tratamiento de cáncer de tracto urinario incluyen vacuna de Bacillus Calmette Guerin (BCG), cisplatino, doxorubicina, valrubicina, gemcitabina, complejo de pared celular-ADN micobacteriano

(MCC), metotrexato, vinblastina, tiotepa, mitomicina, fluorouracilo, leuprolida, dietilestilbestrol, estramustina, acetato de megestrol, ciproterona, flutamida, moduladores de receptores de estrógenos selectivos (es decir un SERM, tal como tamoxifeno), toxinas botulínicas y ciclofosfamida. El fármaco puede ser un agente biológico y el mismo puede comprender un anticuerpo monoclonal, un inhibidor de FNT, una antileuquina o similares. El fármaco también puede ser un inmunomodulador, tal como un agonista de TLR, incluyendo imiquimod u otro agonista de TLR7. El tratamiento de fármaco puede estar acoplado con una terapia de radiación o quirúrgica convencional dirigida al tejido canceroso.

En aún otra realización, el presente dispositivo de administración de fármaco intravesical se usa para tratar infecciones que implican la vejiga, la próstata y la uretra. Se pueden administrar antibióticos, antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios, antisépticos, antivirales y otros agentes antiinfecciosos para tratamiento de tales infecciones. Los ejemplos ilustrativos de fármacos para tratamiento de infecciones incluyen mitomicina, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, metanamina, nitrofurantoina, ampicilina, amoxicilina, nafcilina, trimetoprim, sulfonamidas de trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicina, doxiciclina, metronidazol, tetraciclina, canamicina, penicilinas, cefalosporinas y aminoglicósidos.

En otras realizaciones, el presente dispositivo de administración de fármaco se usa para tratar fibrosis de un sitio genitourinario, tal como de la vejiga o del útero. Los ejemplos ilustrativos de fármacos para tratamiento de fibromas incluyen pentoxifilina (análogo de xantina), antiFNT, agentes antiFCT, análogos de GnRH, progestinas exógenas, antiprogestinas, moduladores de receptor de estrógeno selectivos, danazol y AINE.

En diversas realizaciones de procedimientos de tratamiento, el dispositivo de administración implantable incluye uno o más fármacos, tales como analgésicos o anestésicos tales como lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, prilocaína, articaína y ropivacaína; anticolinérgicos; antimuscarínicos tales como oxibutinina o propiverina; un vaniloide, tal como capsaicina o resiniferatoxina; antimuscarínicos tales como aquellos que actúan sobre el receptor muscarínico de acetil colina M3 (mAChR); antiespasmódicos incluyendo agonistas de GABA<sub>B</sub> tales como baclofeno; toxinas botulínicas; capsaicinas; antagonistas alfa-adrenérgicos; anticonvulsivos; inhibidores de la recaptación de serotonina tales como amitriptilina; y antagonistas del factor del crecimiento nervioso. En diversas realizaciones, el fármaco puede ser uno que actúa sobre aferentes de la vejiga o uno que actúa sobre la transmisión colinérgica eferente, como se describe en Reitz y col., Spinal Cord 42: 267-72 (2004).

El fármaco posible útil para tratamiento de vejiga neurogénica se puede categorizar en uno de dos tipos generales: aquellos para el tratamiento de vejiga neurogénica espástica y aquellos para tratar vejiga neurogénica flácida. En una realización, el fármaco se selecciona entre aquellos conocidos para el tratamiento de incontinencia debido a hiperactividad neurológica del detrusor y/o detrusor con baja acomodación. Los ejemplos de estos tipos de fármacos incluyen fármacos relajantes de vejiga (por ejemplo, oxibutinina (agente antimuscarínico con una actividad relajante muscular pronunciada y actividad anestésica local), propiverina, imipratropio, tiotropio, trospio, terodilina, tolterodina, propantelina, oxifenciclimina, flavoxato, y antidepresivos tricíclicos; fármacos para bloquear los nervios que inervan la vejiga y la uretra (por ejemplo, vaniloides (capsaicina, resiniferatoxina), toxina botulínica-A); o fármacos que modulan la fuerza de contracción del detrusor, reflejo de micturición, disinergia del esfínter detrusor (por ejemplo, agonistas de GABA<sub>B</sub> (baclofeno), benzodiazapinas). En otra realización, el fármaco se selecciona entre aquellos conocidos para el tratamiento de incontinencia debido a deficiencia neurológica del esfínter. Los ejemplos de estos fármacos incluyen agonistas alfa adrenérgicos, estrógenos, agonistas beta-adrenérgicos, antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina). En aún otra realización, el fármaco se selecciona entre aquellos conocidos por facilitar el vaciado de la vejiga (por ejemplo, antagonistas alfa adrenérgicos (fentolamina) o colinérgicos). En aún otra realización, el fármaco se selecciona entre fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, dicitolomina), bloqueantes del canal de calcio (por ejemplo, verapamil), alcaloides de tropano (por ejemplo, atropina, escopolamina), nociceptina/orfanina FQ y betanecol (por ejemplo, agonista muscarínico m3, éster de colina).

El excipiente de la formulación de fármaco puede ser un material de matriz, seleccionado para modular o controlar la velocidad de liberación del fármaco a partir del depósito. En una realización, el material de matriz puede ser un polímero reabsorbible o no reabsorbible. En otra realización, el excipiente comprende un compuesto hidrófobo o anfífilo, tal como un lípido (por ejemplo, ácidos grasos y derivados, mono-, di- y triglicéridos, fosfolípidos, esfingolípidos, colesterol y derivados de esteroides, aceites, vitaminas y terpenos). La formulación de fármaco puede proporcionar un perfil de liberación modulado de forma temporal o un perfil de liberación más continuo o consistente. Otros fármacos y excipientes se pueden usar para otras terapias.

La formulación de fármaco está en forma sólida. La formulación de fármaco es una pluralidad de unidades de fármaco sólidas cargadas en la parte de depósito de fármaco como se ha descrito más adelante. La formulación de fármaco también se puede cargar en el depósito de fármaco de forma operativa y puede curarse en la misma. A partir de entonces, el fármaco solidificado se puede romper a lo largo de la longitud del depósito de fármaco para formar los intersticios o roturas que permiten la deformación del dispositivo. Por ejemplo, en realizaciones en las cuales la formulación de fármaco se configura para fundirse o solidificarse, la formulación de fármaco se puede fundir, inyectarse en el depósito de fármaco en forma fundida, solidificarse en el depósito de fármaco y romperse en pedazos en el depósito de fármaco para adaptarse a la deformación o movimiento del dispositivo. La formulación de fármaco también se puede extruir con el depósito de fármaco, se puede curar dentro del depósito de fármaco y posteriormente se puede romper a lo largo de la longitud del depósito para adaptarse a la deformación del

dispositivo.

La formulación de fármaco se forma en unidades de fármaco sólidas que se cargan en la parte de depósito de fármaco. Cada una de las unidades de fármaco es un objeto sólido y separado que conserva sustancialmente una forma impartida de forma selectiva (a las condiciones de temperatura y presión a las cuales el dispositivo de administración se expondrá normalmente durante el ensamblaje, almacenamiento y manejo antes del implante). Las unidades de fármaco están en forma de comprimidos. Por ejemplo, la **Figura 6** ilustra un comprimido de fármaco sólido **312** para implante y las **Figuras 3 y 4** ilustran una pluralidad de las unidades de fármaco sólidas **312** cargadas en el interior del depósito de fármaco **308** del dispositivo de administración de fármaco **300**.

Los comprimidos de fármaco preparados mediante un procedimiento de formación de comprimidos por compresión directa, un procedimiento de moldeo u otros procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos opcionalmente se pueden revestir con uno o más materiales conocidos en la técnica para proteger los comprimidos frente a la exposición destructiva a oxígeno o humedad durante el manejo del comprimido, el ensamblaje del dispositivo y el almacenamiento; para facilitar la carga del dispositivo; para estética o para facilitar, retardar o controlar de otra manera las características de disolución y liberación de fármaco *in vivo*.

En una realización preferida, cada unidad de fármaco incluye una fracción de peso relativamente elevado del fármaco y una fracción de peso relativamente bajo de excipientes. Por ejemplo, cada unidad de fármaco puede incluir más del 50 % de fármaco en peso. La proporción grande de carga de fármaco a tamaño del dispositivo permite la carga de una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco en un dispositivo relativamente pequeño para liberación a lo largo de un periodo prolongado una vez implantado. De hecho, las unidades de fármaco pueden estar sustancialmente libres de excipientes.

En realizaciones en las cuales se incluyen uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, los excipientes pueden facilitar la carga de las unidades de fármaco sólidas en el dispositivo. Por ejemplo, los excipientes pueden aumentar la lubricidad de las unidades de fármaco de manera que las unidades de fármaco se pueden deslizar con referencia a las paredes del interior de la parte de depósito de fármaco. Los excipientes pueden facilitar la formación del agente o agentes terapéuticos en un comprimido de fármaco sólido que se puede cargar en la parte de depósito de fármaco. Los excipientes también pueden influir sobre la cinética de liberación del fármaco a partir del dispositivo, tal como aumentando o retardando la velocidad de solubilidad o disolución de las unidades de fármaco. En algunas realizaciones, sin embargo, la velocidad de liberación de fármaco está controlada principalmente por características del depósito de fármaco, tales como el espesor del tubo y la permeabilidad a agua u orina, mientras que el contenido de excipiente de las unidades de fármaco se selecciona principalmente para permitir la producción fiable de unidades de fármaco que son sólidas e incluyen una fracción relativamente elevada de peso de fármaco.

Las unidades de comprimido de fármaco individuales pueden tener básicamente cualquier forma y tamaño seleccionados que se ajusta dentro del dispositivo. En una realización, las unidades de fármaco tienen un tamaño y forma de manera que la parte de depósito de fármaco está llena sustancialmente por una pluralidad seleccionada de unidades de fármaco. Cada unidad de fármaco puede tener una forma transversal que corresponde sustancialmente a una forma transversal de la parte del depósito de fármaco. Por ejemplo, las unidades de fármaco **312** tienen una forma sustancialmente cilíndrica, como se muestra en la **Figura 6** para su colocación en el interior del depósito de fármaco sustancialmente cilíndrico **308** mostrado en la **Figura 5**. Una vez cargadas, como se muestra en la **Figura 3**, las unidades de fármaco **312** llenan sustancialmente el interior del depósito de fármaco **308**, formando la parte del depósito de fármaco **302**.

Las unidades de fármaco pueden tener dimensiones exteriores que son aproximadamente iguales a, ligeramente menores que o que superan ligeramente las dimensiones interiores de la parte de depósito de fármaco. En realizaciones en las cuales las dimensiones exteriores de las unidades de fármaco superan a las dimensiones interiores de la parte de depósito de fármaco, las unidades de fármaco se pueden cargar en la parte de depósito de fármaco bajo un flujo de gas presurizado que provoca que la parte de depósito de fármaco se expanda hacia afuera de forma que las unidades de fármaco viajen a través de la misma. Cuando el flujo del gas presurizado se retira, la parte de depósito de fármaco puede volver a contener las unidades de fármaco en posiciones axiales seleccionadas. El uso de unidades de fármaco de diámetro más grande puede aumentar la carga útil y por tanto la cantidad de fármaco que se puede administrar a partir de un dispositivo de administración de fármaco de un tamaño determinado. Por ejemplo, la unidad de fármaco **312** mostrada en la **Figura 6** tiene un diámetro exterior que supera ligeramente un diámetro interior del interior del depósito de fármaco **308** mostrado en la **Figura 5**. Tales unidades de fármaco **312** se pueden cargar en el interior **308** bajo un flujo de gas presurizado que expande radialmente la pared del depósito de fármaco **322** de forma que las unidades de fármaco **312** pueden viajar a través del interior del depósito de fármaco **308** en dirección axial y cuando el flujo de gas presurizado se retira, la pared **322** puede volver a retener las unidades de fármaco **312** en posiciones axiales seleccionadas a lo largo de la longitud del interior **308**, como se muestra en la **Figura 3**. En realizaciones en las cuales las dimensiones exteriores de las unidades de fármaco son más pequeñas que las dimensiones interiores de la parte de depósito de fármaco, las unidades de fármaco pueden tener contacto reducido con la parte del depósito de fármaco. Por lo tanto, las unidades de fármaco se pueden cargar usando un flujo de gas presurizado a presión relativamente baja, ya que el flujo de gas presurizado puede no tener la necesidad de superar la fuerza de fricción.

En realizaciones, las unidades de fármaco tienen una forma para alinearse en una fila cuando se alojan en el depósito de fármaco. Cada unidad de fármaco tiene una forma transversal que corresponde con la forma transversal del depósito de fármaco y cada unidad de fármaco puede tener formas de cara extrema que corresponden con las caras extremas de unidades de fármaco adyacentes. Por tanto, una vez que los comprimidos de fármaco se cargan en el depósito de fármaco, la línea o fila de comprimidos de fármaco puede llenar sustancialmente el depósito de fármaco con intersticios o roturas formadas entre unidades de fármaco adyacentes. Los intersticios o roturas se adaptan a la deformación o movimiento del dispositivo, tal como durante el despliegue, a la vez que permiten que las unidades de fármaco individuales conserven su forma sólida. Por tanto, el dispositivo de administración de fármaco puede ser relativamente flexible o deformable a pesar de estar cargado con un fármaco sólido, ya que a cada unidad de fármaco se le permite moverse con referencia a unidades de fármaco adyacentes.

Un ejemplo se muestra en la **Figura 6** que ilustra la unidad de fármaco **312** que tiene caras extremas planas circulares **326** y una pared lateral cilíndrica **328**. Por tanto, la unidad de fármaco **312** se puede alinear en una fila con otras unidades de fármaco **312** para cargarse en el interior del depósito de fármaco cilíndrico **308** como se muestra en las **Figuras 3 y 4**. Cuando se han cargado de esta manera, las unidades de fármaco **312** sustancialmente llenan el interior del depósito de fármaco **308**, con intersticios o roturas **316** formadas entre las mismas para adaptarse a la deformación o movimiento. Las caras extremas planas **326** permiten la flexibilidad con respecto a las piezas del dispositivo a la vez que limitan el volumen o espacio dentro de la parte de depósito de fármaco que está dedicada a los intersticios o roturas **316**. Por tanto, el dispositivo puede estar sustancialmente cargado con fármaco sólido a la vez que conserva su flexibilidad. La carga del dispositivo con una pluralidad de comprimidos de fármaco **312**, tales como comprimidos de fármaco que tienen un tamaño y forma relativamente uniformes, permite de forma beneficiosa la fabricación de un dispositivo que se comporta según se espera como respuesta a fuerzas esperadas durante y después del implante y muestra características de liberación de fármaco esperadas una vez implantado. Es decir, la uniformidad del comprimido posibilita de forma provechosa la reproducibilidad para producir el producto médico y de ese modo proporciona en general características de liberación de fármaco fiables y repetibles.

En algunas realizaciones, las unidades de comprimido de fármaco son relativamente altas y delgadas, a diferencia de comprimidos de fármaco convencionales que tienden a ser cortos y achaparrados. Las unidades de fármaco pueden ser lo suficientemente altas para conservar su orientación una vez cargadas en el depósito de fármaco, con vuelco o inclinación reducidos. Por otra parte, las unidades de fármaco pueden ser lo suficientemente cortas para proporcionar suficientes intersticios o roturas de forma que el dispositivo se puede flexionar o mover a lo largo de su longitud. En particular, cada unidad de fármaco puede tener una longitud que excede su anchura, lo que significa una proporción de aspecto de altura:anchura que es mayor de 1:1. Las proporciones de aspecto adecuadas para las unidades de fármaco pueden estar en el intervalo de aproximadamente 3:2 a aproximadamente 5:2, aunque otras proporciones de aspecto son posibles, incluyendo proporciones de aspecto que son menores de 1:1, como comprimidos de fármaco convencionales. Un ejemplo se muestra en la **Figura 6**, que ilustra la unidad de fármaco **312** con una longitud que supera su diámetro.

En realizaciones en las cuales los comprimidos de fármaco sólidos se diseñan para inserción o implante en un lumen o cavidad en el organismo, tal como la vejiga, a través de un dispositivo de administración de fármaco, tal como un dispositivo del tipo descrito anteriormente con referencia a la **Figura 3**, los comprimidos del fármaco pueden ser "mini-comprimidos" que tienen un tamaño y forma adecuados para inserción a través de un lumen natural del organismo, tal como la uretra. Con los fines de la presente divulgación, el término "mini-comprimidos" indica de forma general un comprimido de fármaco sólido que tiene una forma sustancialmente cilíndrica que tiene caras extremas que son relativamente planas o planares y una cara lateral que es sustancialmente cilíndrica.

En la **Figura 6** se muestra un ejemplo de mini-comprimido. El mini-comprimido **312** tiene un diámetro, que se extiende a lo largo de la cara extrema **326**, en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,2 mm, tal como entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 3,1 mm. El mini-comprimido **312** tiene una longitud, que se extiende a lo largo de la cara lateral **328**, en el intervalo de aproximadamente 1,7 mm a aproximadamente 4,8 mm, tal como entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 4,5 mm. La fiabilidad del comprimido puede ser menor de aproximadamente el 2 %. Realizaciones de comprimidos de fármaco sólidos y sistemas y procedimientos para preparar los mismos se describen adicionalmente más adelante con referencia a la **Figura 11**.

#### La parte de marco de retención

El dispositivo de administración de fármaco puede incluir una parte de marco de retención. La parte de marco de retención está asociada con la parte de depósito de fármaco y permite retener la parte de depósito de fármaco en el organismo, tal como en la vejiga. La parte de marco de retención puede incluir un marco de retención que es deformable entre una forma relativamente expandida y una forma de perfil relativamente más bajo. Por ejemplo, el marco de retención puede asumir de forma natural la forma relativamente expandida, se puede manipular en la forma de perfil relativamente más bajo para inserción en el organismo y puede volver de forma espontánea a la forma relativamente expandida tras la inserción en el organismo. El marco de retención en la forma relativamente expandida puede tener una forma para retención en una cavidad corporal y el marco de retención en la forma de perfil relativamente más bajo puede tener una forma para inserción en el organismo a través del canal de trabajo de un instrumento de despliegue tal como un catéter o cistoscopio. Para conseguir un resultado de este tipo, el marco de retención puede tener un límite, módulo y/o muelle elástico constante seleccionado para impedir que el

dispositivo asuma la forma de perfil relativamente más bajo una vez implantado. Una configuración de este tipo puede limitar o evitar la expulsión accidental del dispositivo a partir del organismo bajo fuerzas esperadas. Por ejemplo, el dispositivo se puede retener en la vejiga durante la micción o contracción del músculo detrusor.

5 En una realización preferida, el marco de retención incluye o consiste en un alambre elástico. En una realización, el alambre elástico puede comprender una aleación súper elástica biocompatible u otro material con memoria de forma, tal como una aleación de níquel-titanio (por ejemplo, Nitinol), una aleación de titanio-molibdeno (por ejemplo, Flexium) o polímeros con memoria de forma biodegradables descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6.160.084 de Langer y col. El alambre elástico también puede incluir un elastómero de módulo relativamente bajo, que puede tener relativamente menor probabilidad de irritar o provocar úlcera dentro de la vejiga u otro sitio de implante y  
10 puede ser biodegradable de forma que el dispositivo no necesita retirarse. Los ejemplos de elastómeros de módulo bajo incluyen poliuretano, silicona, elastómero termoplástico estirénico y poli(glicerol-sebacato) (PGS). El alambre elástico puede estar revestido con un polímero biocompatible, tal como un revestimiento formado a partir de uno o más de silicona, poliuretano, elastómero termoplástico estirénico, Silitek, Tecoflex, C-flex y Percuflex.

15 Por ejemplo, en la realización mostrada en las **Figuras 1-2**, el marco de retención **104** incluye un alambre elástico **106** formado a partir de una aleación súper elástica, tal como nitinol, y revestida en un revestimiento de polímero **108**, tal como una cubierta de silicona. De forma similar, en la realización mostrada en las **Figura 3-4**, el marco de retención **314** es un alambre elástico formado a partir de una aleación súper elástica, tal como nitinol y rodeada por la pared **324** del interior del marco de retención **310**, que forma una cubierta protectora alrededor del marco de retención **314**. Por tanto, la pared **324** puede estar hecha de un material polimérico, tal como una silicona.

20 En algunas realizaciones, el interior del marco de retención **310** puede incluir el marco de retención **314** y un material de relleno, tal como un relleno de polímero. Un ejemplo de material de relleno es un adhesivo de silicona, tal como MED3-4213 por Nusil Technology LLC, aunque se pueden usar otros materiales de relleno. El material de relleno puede llenar el hueco en el interior del marco de retención **310** alrededor del marco de retención **314**. Por ejemplo, el material de relleno se puede verter en el interior del marco de retención **310** alrededor del marco de  
25 retención **314** y se puede curar en el mismo. El material de relleno puede reducir la tendencia del interior del depósito de fármaco **308** de estirarse a lo largo o enrollarse o girar alrededor del marco de retención **314**, a la vez que mantiene al interior del depósito de fármaco **308** en una orientación seleccionada con referencia al marco de retención **314**. Sin embargo, el material de relleno no es necesario y se puede omitir.

30 Cuando el marco de retención está en su forma relativamente expandida, tal como las formas en espiral mostradas en las **Figuras 1** y **3**, el dispositivo puede ocupar un espacio que tiene dimensiones adecuadas para impedir la expulsión desde la vejiga. Cuando el marco de retención está en la forma de perfil relativamente más bajo, tal como las formas alargadas mostradas en las **Figuras 2** y **4**, el dispositivo puede ocupar un área adecuada para inserción en el organismo, tal como a través del canal de trabajo de un instrumento de despliegue. Las propiedades del alambre elástico provocan que el dispositivo funcione como un muelle, deformándose como respuesta a una carga  
35 de compresión pero volviendo de forma espontánea a su forma inicial una vez que la carga se ha retirado. El revestimiento de polímero puede volver a la superficie exterior del marco de retención relativamente lisa y suave, reduciendo la irritación de la vejiga u otro sitio de implante.

40 Un marco de retención que asume una forma de pretzel puede ser relativamente resistente a fuerzas de compresión. La forma de pretzel comprende básicamente dos sub-círculos, teniendo cada uno su propio arco más pequeño y compartiendo un arco común más grande. Cuando la forma de pretzel se comprime en primer lugar, el arco más grande absorbe la mayoría de la fuerza de compresión y comienza a deformarse, pero con la compresión continuada los arcos más pequeños se superponen y posteriormente, los tres arcos resisten la fuerza de compresión. La resistencia a la compresión del dispositivo como un todo aumenta una vez que los dos sub-círculos se superponen, impidiendo el colapso y la evacuación del dispositivo a medida que la vejiga se contrae durante la micción.

45 En realizaciones en las cuales el marco de retención comprende un material con memoria de forma, el material usado para formar el marco puede "memorizar" y asumir de forma espontánea la forma relativamente expandida tras la aplicación de calor al dispositivo, tal como cuando se expone a temperaturas corporales tras la entrada a la vejiga.

50 El marco de retención puede estar en una forma que tiene una constante de resorte lo suficientemente elevada para mantener al dispositivo dentro de una cavidad corporal, tal como la vejiga. Se puede usar un material de módulo alto o un material de módulo bajo tal como poliuretano o silicona. Especialmente cuando se usa un material de módulo bajo, el marco de retención puede tener un diámetro y/o forma que proporciona una constante de resorte sin la cual el marco se deformaría de forma significativa bajo las fuerzas de micción. Por ejemplo, el marco de retención puede incluir uno o más bobinados, bucles, espirales o combinaciones de los mismos, específicamente diseñados para conseguir una constante de resorte deseable, tal como la constante de resorte en el intervalo de aproximadamente 3  
55 N/m a aproximadamente 60 N/m o más particularmente en el intervalo de aproximadamente 3,6 N/m a aproximadamente 3,8 N/m. Una constante de resorte de este tipo se puede conseguir mediante una o más de las siguientes técnicas: aumento del diámetro del alambre elástico usado para formar el marco, aumento de la curvatura de uno o más bobinados del alambre elástico y adición de bobinados adicionales al alambre elástico. Los bobinados, bucles o espirales del marco pueden tener varias configuraciones. Por ejemplo, el marco puede estar en una  
60 configuración de rizo que comprende uno o más bucles, rizos o sub-círculos. Como se muestra en los Ejemplos A a

G de la **Figura 9**, los rizos se pueden conectar linealmente o radialmente, pueden girar en la misma dirección o en direcciones alternas y pueden o no superponerse. Los extremos del alambre elástico se pueden adaptar para evitar la irritación y cicatrización de tejido, tal como siendo suave, romo, dirigido hacia adentro, unidos entre sí o una combinación de los mismos. El marco también puede incluir uno o más círculos u óvalos dispuestos en una configuración bidimensional o tridimensional. Como se muestra en los Ejemplos H a M de la **Figura 9**, el marco puede incluir varios óvalos o círculos concéntricos, cerrados o abiertos, de tamaños iguales o diferentes, que se superponen o que no se superponen y unidos en uno o más puntos de conexión. El marco puede ser una espiral de extremos abiertos, como se muestra en el Ejemplo N o una espiral que tiene extremo cerrado.

#### Otras características del dispositivo

10 La parte de depósito de fármaco puede incluir un revestimiento o una cubierta, que puede ser sustancialmente impermeable al agua o relativamente menos permeable al agua que la parte de depósito de fármaco para reducir o alterar el área de superficie osmótica o de difusión del cuerpo del dispositivo. Por tanto, la velocidad de liberación se puede controlar o dirigir de forma independiente con ajuste reducido de las características del dispositivo deseadas, tales como tamaño, forma, material, permeabilidad, volumen, carga útil de fármaco, flexibilidad y constante de resorte, entre otras. Para conseguir la velocidad de liberación, el revestimiento cubierta puede cubrir toda o una parte del cuerpo del dispositivo y el revestimiento o cubierta puede ser relativamente uniforme o puede variar en grosor, tamaño, forma, posición, emplazamiento, orientación y materiales, entre otras y combinaciones de las mismas. Además, se pueden proporcionar múltiples revestimientos o cubiertas a lo largo de diferentes partes del cuerpo del dispositivo, alrededor del mismo depósito de fármaco o diferentes depósitos de fármacos que alojan formulaciones de fármaco iguales o diferentes. En casos en los que la parte de depósito de fármaco está hecho de tubería de silicona, un ejemplo de revestimiento se puede formar a partir de parileno, mientras que una cubierta de ejemplo se puede formar a partir de un polímero tal como poliuretano o silicona curable u otro material de revestimiento o cubierta biocompatible conocido en la técnica. En algunas realizaciones, el revestimiento o cubierta se puede posicionar en el tubo entre el extremo y el orificio de forma que el agua que se filtra a través del tubo adyacente al extremo se puede dirigir a través de la parte del tubo cubierta por la cubierta y fuera del orificio, reduciendo o evitando el aislamiento o estancamiento del fármaco bajo la cubierta. Los ejemplos de cubiertas **814** se ilustran en la **Figura 8A**. Los revestimientos y cubiertas y ecuaciones para seleccionar tales diseños se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2009/0149833.

30 En una realización, el dispositivo incluye al menos una parte o estructura opaca a la radiación para facilitar la detección o visualización (por ejemplo, mediante formación de imágenes de rayos X o fluoroscopia) del dispositivo mediante un facultativo médico como parte del procedimiento de implante o recuperación. En una realización, el tubo se construye a partir de un material que incluye un material de relleno opaco a la radiación, tal como sulfato de bario u otro material opaco a la radiación conocido en la técnica. La tubería de silicona se puede volver opaca a la radiación mezclando cargas opacas a la radiación, tales como sulfato de bario u otro material adecuado, durante el procesamiento de la tubería. El material opaco a la radiación también se puede asociar con el marco de retención. Por ejemplo, como se muestra en las **Figuras 1-2**, un alambre de platino **110** puede estar enrollado alrededor de los extremos del alambre elástico **106** y cubierto en material suavizante **112**. Se puede usar formación de imágenes de ultrasonido. La fluoroscopia puede ser el procedimiento preferido durante el despliegue/recuperación del dispositivo no reabsorbible proporcionando formación de imágenes en tiempo real precisas de la posición y orientación del dispositivo al facultativo que realiza el procedimiento.

En una realización, el cuerpo del dispositivo de administración de fármaco implantable incluye al menos una característica de recuperación, tal como una estructura que facilita la eliminación del dispositivo de la cavidad corporal, por ejemplo para eliminación de un cuerpo del dispositivo no reabsorbible a continuación de la liberación de la formulación de fármaco.

45 Un ejemplo de característica de recuperación es una cuerda formada a partir de un material biocompatible. El cordón puede estar unido a una parte media o una parte extrema del dispositivo de administración de fármaco. En algunas realizaciones, el cordón tiene un tamaño para extenderse a lo largo de la uretra desde la vejiga hasta la parte exterior del cuerpo, en cuyo caso un extremo proximal del cordón se puede colocar fuera del organismo una vez que el dispositivo está colocado en la vejiga. El cordón también puede tener un tamaño más corto, de forma que una vez que el dispositivo está colocado en la vejiga, el extremo proximal del cordón está posicionado en la uretra en un emplazamiento que se puede alcanzar por un médico. En cualquier caso, el dispositivo se puede retirar de la vejiga enganchando el cordón para tirar del dispositivo a través de la uretra. En tales realizaciones, el diámetro del cordón puede tener un tamaño para ajustarse de forma cómoda en la uretra durante el periodo de implante. En otras realizaciones, el cordón tiene un tamaño para implantarse completamente en la vejiga con el dispositivo, en cuyo caso el cordón facilita el emplazamiento y el agarre del dispositivo dentro de la vejiga usando un instrumento de retirada posicionado en la uretra, tal como un cistoscopio o catéter.

60 En realizaciones en las cuales el cordón está unido a una parte media del dispositivo de administración de fármaco, el dispositivo se puede plegar sobre sí mismo a medida que entra en el instrumento de retirada o la uretra. El plegado de la parte media se puede facilitar una vez que el dispositivo de administración de fármaco ha liberado al menos una parte del fármaco o está vacío. En realizaciones en las cuales el cordón está unido a una parte final del dispositivo de administración de fármaco, el dispositivo se puede mover hacia la forma de despliegue a medida que

entra en el instrumento de retirada o la uretra. Por tanto, la forma de despliegue también se puede considerar una forma de retirada en tales realizaciones.

Las realizaciones de características de retirada se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2007/0202151 A 1. En estas y otras realizaciones, el dispositivo se puede retirar usando instrumentos de agarre endoscópico convencionales, tales como fórceps de caimán, pinzas ópticas de tres o cuatro puntas. Por ejemplo, si el dispositivo tiene una parte en forma de O o en espiral, la retirada del dispositivo puede estar facilitada por esos instrumentos de agarre.

#### Combinación de los componentes

La parte de depósito de fármaco y la parte de marco de retención están asociadas entre sí para formar el dispositivo de administración de fármaco. Se prevén diversas asociaciones diferentes. Por ejemplo, la parte de depósito de fármaco puede estar unida a una región intermedia del marco de retención. La parte de depósito de fármaco puede tener primera y segunda partes extremas que están unidas a una región intermedia del marco de retención. Las partes extremas del depósito de fármaco pueden terminar en un marco de retención vesical, las partes extremas pueden superponerse al marco de retención vesical o una combinación de los mismos. Las **Figuras 1-2** ilustran un ejemplo de un dispositivo de este tipo **100**. La parte de depósito de fármaco puede estar orientada con referencia a la parte de marco de retención de forma que la parte de depósito de fármaco está dentro del perímetro de la parte de marco de retención, más allá del perímetro de la parte del marco de retención o una combinación de los mismos. Adicionalmente, varias partes de depósito de fármaco pueden estar asociadas con una parte de marco de retención única, como se muestra en los Ejemplos A a E de la **Figura 10**.

En otras realizaciones, la parte de depósito de fármaco y la parte de marco de retención están al menos parcialmente alineadas. En otras palabras, la parte de depósito de fármaco se puede extender a lo largo de una parte o la longitud completa de la parte de marco de retención, sustancialmente paralela o coincidente con la parte de marco de retención. Los ejemplos de las realizaciones se muestran en la **Figura 10**, que ilustra varias realizaciones alternativas en sección transversal. Como se muestra en los Ejemplos F, G, H e I, el alambre de marco de retención se puede extender a lo largo de una superficie exterior de la pared del depósito de fármaco, a lo largo de una superficie interior de la pared del depósito de fármaco, a través de la pared del depósito de fármaco o dentro de un área reforzada dentro o fuera de la pared. Como se muestra en los Ejemplos J, K y L, el alambre elástico también se puede posicionar dentro del interior del tubo apoyado por una membrana, que puede separar el tubo en múltiples compartimentos. La membrana puede estar perforada o ser de otra forma no continua de forma que los compartimentos están en comunicación entre sí o la membrana puede ser relativamente continua de forma que los compartimentos están separados el uno del otro para formar diferentes depósitos que pueden ser adecuados para contener diferentes formulaciones de fármaco. La membrana puede estar hecha del mismo material que el tubo o de un material que tiene una permeabilidad diferente al agua u orina, dependiendo de la realización. Como se muestra en los Ejemplos M, N y O, el alambre elástico puede estar asociado con múltiples tubos, que se extienden a lo largo de o entre los tubos. El alambre elástico puede estar incrustado en un área de refuerzo que une múltiples tubos separados. Los tubos pueden contener formulaciones de fármaco iguales o diferentes y también pueden estar hechos de materiales de construcción iguales o diferentes, tales como materiales que difieren en permeabilidad a orina u otros fluidos acuosos o corporales.

En otras realizaciones, la parte de depósito de fármaco y la parte de marco de retención pueden ser el mismo componente en algunas realizaciones. En tales casos, el dispositivo puede comprender una tubería de silicona formada en una configuración que tiene una constante de resorte suficiente para retener el dispositivo en el organismo, como se ha descrito anteriormente. También, la parte de depósito de fármaco puede estar enrollada alrededor de la parte de marco de retención una o cualquier cantidad de veces.

Las realizaciones descritas en el presente documento se pueden combinar y variar para producir otros dispositivos de administración de fármaco que caen dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, la parte de depósito de fármaco puede estar unida a cualquier parte de la parte de marco de retención de cualquier manera. Se pueden proporcionar múltiples partes de depósito de fármaco, una parte de depósito de fármaco única puede estar dividida o una combinación de las mismas, lo cual puede facilitar la administración de múltiples fármacos diferentes dentro del organismo, la administración de diferentes formas de fármaco dentro del organismo, la administración de fármacos a velocidades variables dentro del organismo o una combinación de los mismos.

En la realización mostrada en la **Figura 3**, por ejemplo, el dispositivo de administración de fármaco **300** es adecuado para administrar un fármaco a la vejiga. El interior del depósito de fármaco **308** puede tener un diámetro interior de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 3,3 mm, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,1 mm, un diámetro exterior de aproximadamente 1,7 a aproximadamente 3,7 mm, tal como aproximadamente 1,9 a aproximadamente 3,4 mm y una longitud de aproximadamente 12 a 21 cm, tales como aproximadamente 14 a 16 cm. El interior de depósito de fármaco **308** puede contener aproximadamente 10 a 100 comprimidos de fármaco cilíndricos, tales como mini-comprimidos. Cada uno de los mini-comprimidos puede tener un diámetro de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,3 mm, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,1 mm y una longitud de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,7 mm, tal como aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,5 mm. Tales mini-comprimidos pueden tener una carga útil de lidocaína de aproximadamente

- 3,0 a aproximadamente 40,0 mg. Un ejemplo particular de mini-comprimido puede tener un diámetro de aproximadamente 1,52 mm, una longitud de aproximadamente 2,0 a 2,2 mm y una masa de aproximadamente 4,0 a 4,5 mg de lidocaína. Otro mini-comprimido de ejemplo particular puede tener un diámetro de aproximadamente 2,16 mm, una longitud de aproximadamente 2,9 a 3,2 mm y una masa de aproximadamente 11,7 a 13,1 mg de lidocaína.
- 5 Aún otro ejemplo particular de mini-comprimido puede tener un diámetro de aproximadamente 2,64 mm, una longitud de aproximadamente 3,5 a 3,9 mm y una masa de aproximadamente 21,3 a 23,7 mg de lidocaína. Aún otro ejemplo particular de mini-comprimido puede tener un diámetro de aproximadamente 3,05 mm, una longitud de aproximadamente 4,1 a 4,5 mm y una masa de aproximadamente 32,7 a 36,9 mg de lidocaína. Sin embargo, se pueden usar otros diámetros, longitudes y masas.
- 10 Dentro de estos intervalos, el dispositivo se puede diseñar para administrar entre aproximadamente 150 mg y 1000 mg de lidocaína a la vejiga, tal como aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 600 mg o aproximadamente 800 mg de lidocaína. Por ejemplo, se puede administrar una carga útil más pequeña a partir de un dispositivo más pequeño o a partir de un dispositivo cargado con menos comprimidos, cargándose el resto del espacio del dispositivo con un material separador o de carga. Los tapones extremos **320** pueden ser tapones de
- 15 silicona que tienen un diámetro exterior de un tamaño correspondiente.

Las anteriores configuraciones específicas son simplemente posibilidades del tipo de dispositivos que se pueden crear por un experto en la materia tras la lectura de la presente divulgación.

## II. Comprimidos de fármacos sólidos

- En una realización preferida, los comprimidos de fármaco sólido tienen un contenido de fármaco o IFA (ingrediente farmacéutico activo) relativamente elevado en peso, lo cual puede ser particularmente adecuado para su uso con un dispositivo de administración de fármaco implantable. Después de que el dispositivo de administración de fármaco se implanta, los comprimidos de fármaco se solubilizan en el dispositivo y el fármaco se libera a partir del dispositivo en la cavidad corporal o lumen, tal como la vejiga. Por ejemplo, el dispositivo de administración de fármaco puede funcionar como una bomba osmótica que libera de forma continua fármaco en la vesícula a lo largo de un período
- 20 prolongado ya que los comprimidos de fármaco se solubilizan en el dispositivo. Como otro ejemplo, el dispositivo de administración de fármaco puede funcionar por difusión, lo cual provoca liberación continua del fármaco en la vesícula durante un período prolongado ya que los comprimidos de fármaco se solubilizan en el dispositivo.

- Con el fin de maximizar la cantidad de fármaco que se puede almacenar en y liberar a partir de un dispositivo de administración de fármaco determinado de un tamaño seleccionado (pequeño), el comprimido de fármaco comprende preferentemente una fracción de peso elevado de fármaco o IFA, con una fracción reducida o de peso bajo de excipientes según se requiere para fabricación de comprimido y ensamblaje del dispositivo y consideraciones de uso. Con los fines de la presente divulgación, los términos tales como “fracción de peso”, “porcentaje de peso” y “porcentaje en peso” con referencia a fármaco o IFA, se refiere al fármaco o IFA en la forma empleada, tal como en forma de sal, en forma de ácido libre, en forma de base libre o en forma de hidrato. Por
- 30 ejemplo, un comprimido de fármaco que tiene un 90 % en peso de un fármaco en forma de sal puede incluir menos del 90 % en peso de ese fármaco en forma de base libre.

- En una realización, el comprimido de fármaco es más del 50 % en peso fármaco. En una realización preferida, el 75 % o más del peso del comprimido de fármaco es fármaco, comprendiendo el resto del peso excipientes, tales como lubricantes y aglutinantes que facilitan la preparación del comprimido de fármaco. Con los fines en la presente divulgación, el término “fracción de peso elevada” con referencia al fármaco o IFA significa que los excipientes constituyen menos del 25 % p, preferentemente menos del 20 % p, más preferentemente menos del 15 % p y aún más preferentemente menos del 10 % p del comprimido de fármaco.
- 40

- En una realización, el fármaco y los excipientes se seleccionan y el comprimido se formula para ser soluble en agua, de forma que los comprimidos de fármaco se pueden solubilizar dentro de la vesícula para liberar el fármaco. En una realización preferida, los comprimidos de fármaco se formulan para ser esterilizables, dentro o fuera del dispositivo de administración de fármaco, sin cambios sustanciales o dañinos en la composición química o física de los comprimidos de fármaco. Tales comprimidos de fármaco pueden ser bastante diferentes de los comprimidos de fármaco convencionales, que incluyen típicamente ingredientes activos que constituyen menos del 50 % del contenido del comprimido de fármaco en peso, comprendiendo el resto del comprimido de fármaco excipientes que con frecuencia son insolubles y/o que pueden no ser adecuados para esterilización convencional. Además, los presentes comprimidos de fármaco pueden tener un tamaño y forma para su uso con un dispositivo de administración de fármaco implantable. Por ejemplo, los comprimidos de fármaco pueden ser “mini-comprimidos” que tienen un tamaño mucho más pequeño que los comprimidos convencionales, lo cual puede permitir insertar los comprimidos de fármaco a través de un lumen tal como la uretra en una cavidad tal como la vejiga. Una realización de un comprimido de fármaco sólido **312** para inserción intravesical u otro implante *in vivo* se muestra en la **Figura 6**.
- 45
- 50
- 55

El comprimido de fármaco incluye un contenido de fármaco y puede incluir un contenido de excipiente. El contenido de fármaco incluye uno o más fármacos, mientras que el contenido de excipiente incluye uno o más excipientes. En peso, el contenido de fármaco constituye un porcentaje relativamente más elevado del comprimido de fármaco que

- el contenido de excipiente. En algunos casos, el contenido de fármaco comprende aproximadamente el 75 % o más del peso del comprimido de fármaco. Más particularmente, el contenido de fármaco puede comprender aproximadamente el 80 % o más del peso del comprimido de fármaco. Por ejemplo, el contenido de fármaco puede comprender entre aproximadamente el 85 % y aproximadamente el 99,9 % del peso del comprimido de fármaco. En algunas realizaciones, el contenido de excipiente se puede omitir completamente. El término “excipiente” se conoce en la técnica, y los ejemplos ilustrativos de excipientes útiles en los presentes comprimidos de fármaco pueden incluir ingredientes tales como aglutinantes, lubricantes, emolientes, disgregantes, colores, cargas o diluyentes, revestimientos y conservantes, así como también otros ingredientes para facilitar la preparación, almacenamiento o administración del comprimido de fármaco.
- En una realización, el contenido de fármaco incluye al menos un agente anestésico local. El agente anestésico local se puede seleccionar entre la clase amida de anestésicos, la clase éster de anestésicos o una combinación de los mismos. Los ejemplos de anestésicos de clase amida incluyen articaína, bupivacaína, carticaína, cinchocaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, ropivacaína y trimecaína. Los ejemplos de anestésicos de clase éster incluyen amilocaína, benzocaína, butacaína, cloroprocaína, cocaína, ciclometacaína, dimetocaína, hexilcaína, larocaína, meprilcaína, metabutoxicaína, ortocaína, piperocaína, procaína, propoxicaína, proximetacaína, risocaína y tetracaína. Otros anestésicos, tales como lontocaína, también se pueden usar. El contenido de fármaco puede incluir otros fármacos descritos en el presente documento, en solitario o en combinación con un agente anestésico local. El agente anestésico local podría ser un compuesto antimuscarínico que muestra un efecto anestésico, tal como oxibutinina o propiverina.
- En una realización preferida, los comprimidos de fármaco incluyen lidocaína. Un dispositivo de administración de fármaco que tiene comprimidos de fármaco que se componen principalmente de lidocaína se puede desplegar completamente en la vejiga de un paciente que necesita tratamiento para cistitis intersticial, vejiga neurogénica o dolor, entre otros. Otras enfermedades o afecciones también se pueden tratar usando este dispositivo. En otras realizaciones, otros fármacos, en solitario o en combinación con lidocaína, se pueden usar para tratar cistitis intersticial u otras enfermedades y afecciones que implican a la vejiga.
- En la preparación de los comprimidos de fármaco, el fármaco y excipientes opcionales pueden estar inicialmente en forma de polvos compactables o polvos combinados. El fármaco y excipientes opcionales se seleccionan preferentemente para ser capaces de soportar un procedimiento de esterilización sin cambios indeseables en la composición química o las características físicas. Estos ingredientes en polvo se pueden comprimir en comprimidos de fármaco sólidos, lo cual aumenta la masa de fármaco que se puede administrar a partir de un comprimido de un volumen/tamaño determinado. En una realización, el agente anestésico o el otro fármaco están en forma de una sal soluble en agua. Por ejemplo, la lidocaína puede estar en forma de un monohidrato de clorhidrato. En otra realización, la lidocaína puede estar en forma de una base de lidocaína.
- En una realización preferida, el comprimido de fármaco tiene un contenido de excipiente que incluye al menos un aglutinante, lubricante o una combinación de los mismos. Un aglutinante mantiene las partículas de la composición juntas, mientras que un lubricante evita que las partículas de la composición se adhieran a componentes del aparato de preparación, tal como troqueles y punzones de una prensa de comprimidos. Los aglutinantes y/o lubricantes se pueden combinar con los fármacos para formar el comprimido de fármaco sólido de diversas maneras. En algunos casos, los excipientes y fármacos se combinan y comprimen usando compresión directa. En tales casos, el contenido de excipiente puede incluir un aglutinante, un lubricante o ambos. Cada excipiente puede estar en forma de polvo seco y estos polvos se combinan para formar una composición que está comprimida.
- En otros casos, el polvo de fármaco se puede granular antes de que el comprimido de fármaco se prepare a partir del mismo. En tales casos, el contenido de excipiente puede incluir tanto un aglutinante como un lubricante. El aglutinante se puede usar para aumentar el tamaño de partícula del fármaco antes de la formación del comprimido de fármaco, mientras que el lubricante se usa para reducir la fricción entre el comprimido y los componentes del aparato de fabricación durante el procedimiento de formación de comprimidos. Por ejemplo, el fármaco se puede combinar con el aglutinante para formar gránulos, los gránulos se pueden combinar con el lubricante y la composición resultante se puede comprimir usando una máquina de formación de comprimidos. Debido al tamaño de partícula aumentado que se produce como resultado de la granulación del fármaco con el aglutinante, el comprimido de fármaco se puede preparar usando una cantidad más pequeña de lubricante, lo cual puede reducir la cantidad global de excipiente necesaria para formar un comprimido de fármaco sólido usando un procedimiento de fabricación estable. En tales casos, los excipientes pueden estar en forma de polvo seco o líquido, dependiendo de cómo se tiene que incorporar el excipiente en la mezcla. Por ejemplo, el contenido de aglutinante puede ser un polvo seco que se mezcla con el fármaco o una solución que se pulveriza sobre el fármaco. Realizaciones de procedimientos para preparar un comprimido de fármaco sólido se describen con mayor detalle adicionalmente más adelante con respecto a la **Figura 11**.
- El contenido de excipiente se selecciona de forma que se pueda usar un procedimiento de fabricación adecuado para formar comprimidos que son adecuados para el uso pretendido. Particularmente, la composición del contenido de excipiente, las características del contenido de excipiente, tales como la cantidad, solubilidad y nivel de humedad del contenido de excipiente y el modo de incorporar el contenido de excipiente dentro del contenido de fármaco se seleccionan de forma específica. El contenido de excipiente seleccionado permite comprimir los fármacos en un

comprimido de fármaco sólido con fuerzas de compresión e inyección adecuadas y sin acumulación inadecuada de los componentes del equipo de fabricación, tales como la mesa y troqueles. El contenido de excipiente seleccionado también constituye una fracción menor del comprimido de fármaco en peso. En una realización, los comprimidos de fármaco formados con el contenido de excipiente seleccionado se pueden esterilizar (antes o después de cargarse en un dispositivo de administración de fármaco), tienen una semivida comercialmente razonable, tienen una composición apropiada para la vía de administración pretendida, son estables en el entorno pretendido *in vivo* y proporcionan la cinética de liberación de fármaco necesaria *in vivo*.

En diversas realizaciones, el contenido de excipiente se puede seleccionar en base a consideraciones de fabricación y/o para producir un comprimido de fármaco que tenga características de solubilidad o disolución adecuadas, lo cual junto con las características estructurales y materiales del componente de depósito de fármaco (por ejemplo, el material y la estructura del tubo elástico) determinan el perfil de liberación de fármaco proporcionado por el dispositivo implantable.

En realizaciones particulares, los excipientes incluyen un aglutinante soluble en agua y un lubricante soluble en agua. Los excipientes solubles en agua facilitan la solubilización del comprimido de fármaco *in vivo*, por ejemplo, a continuación del despliegue intravesical. En una realización preferida, el excipiente soluble en agua es uno que no taponará un orificio de liberación de un dispositivo de administración de fármaco del tipo descrito en el presente documento anteriormente. Los ejemplos de aglutinantes adecuados y solubles en agua incluyen polivinilpirrolidona (es decir, povidona o PVP), un poli(etilen glicol) (PEG), un óxido de poli(etileno) (PEO), un poloxámero, hidroxipropil celulosa (HPC), otros aglutinantes o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de lubricantes adecuados y solubles en agua incluyen leucina, lauril sulfato de sodio, estearato de sacarosa, ácido bórico, acetato de sodio, oleato de sodio, estearil fumarato de sodio y PEG. Otros aglutinantes y lubricantes también se pueden usar, en solitario o en combinación con los aglutinantes y lubricantes solubles en agua proporcionados anteriormente, especialmente si tales aglutinantes y lubricantes diferentes satisfacen los criterios adicionales detallados anteriormente.

En una realización particular, el aglutinante es povidona. La povidona es altamente adhesiva en volúmenes relativamente bajos, lo cual facilita la creación de un comprimido de fármaco sólido que tiene una concentración relativamente elevada de fármacos. La povidona es particularmente adecuada para aglomerar fármacos mediante el uso de, por ejemplo, un procedimiento de granulación húmeda, que puede reducir la cantidad de lubricante necesaria para formar los fármacos en un comprimido de fármaco sólido. Los comprimidos sólidos preparados usando povidona con frecuencia son duros y no friables. La povidona también es generalmente soluble, lo cual puede ser particularmente provechoso para comprimidos de fármaco que se diseñan para implantarse por vía intravesical en un dispositivo de administración de fármaco, tal como un dispositivo de administración de fármaco osmótico implantado en un entorno acuoso, tal como el encontrado en la vejiga. La povidona puede facilitar una velocidad de disolución fiable de un comprimido de fármaco sólido y puede potenciar la solubilización de un fármaco de disolución limitada a partir del comprimido de fármaco. La povidona también tolera cambios en el pH y es estable en condiciones ácidas, lo cual hace a la povidona particularmente adecuada para inclusión en comprimidos de fármacos diseñados para implantar en la vejiga. La povidona también es resistente a la interacción con ingredientes de fármaco activos iónicos y sus sales. La povidona está disponible en diversos "valores K" diferentes, lo cual se relaciona en general con pesos moleculares. La povidona con un valor K en el intervalo de 29-32 puede ser adecuada para uso en las presentes realizaciones, aunque la povidona que tiene otros valores K también se pueden usar. Los ejemplos de productos de povidona disponibles en el mercado incluyen Plasdone®, (International Specialty Products, Wayne, Nueva Jersey) y Kollidon™ (BASF Corporation, Florham Park, Nueva Jersey).

En una realización particular, el aglutinante es HPC. Un ejemplo de HPC disponible en el mercado es Klucel® (Aqualon, Wilmington, Delaware).

En otras realizaciones, se pueden usar otros aglutinantes en solitario o en combinación con povidona o HPC. Algunos aglutinantes se pueden usar para crear comprimidos de fármaco que son adecuados únicamente para su uso con determinados pacientes o indicaciones terapéuticas. Por ejemplo, lauril sulfato de sodio puede ser adecuado para crear comprimidos de fármaco sólidos, pero tales comprimidos de fármaco pueden interactuar de forma negativa con heridas o lesiones, si están presentes, en la pared de la vejiga.

En una realización particular, el lubricante comprende o consiste en PEG que tiene un peso molecular entre aproximadamente 4.000 y 20.000, preferentemente entre aproximadamente 6.000 y aproximadamente 8.000. Los ejemplos ilustrativos incluyen PEG 20 M, PEG 3350, PEG 6000, PEG 8000 y MPEG-5000. En una realización preferida, el lubricante es PEG 8000, que es generalmente un polvo fluido y ceroso, lo cual facilita los procedimientos de formación de comprimidos de fármaco. El PEG 8000 tiene una temperatura de fusión adecuada para su uso en comprimidos de fármaco que se implantan en una cavidad o lumen corporal para liberación continua a lo largo de un período prolongado. En otras realizaciones, se pueden usar otros lubricantes en solitario o en combinación con un PEG, tal como PEG 8000.

En algunos casos, el contenido de fármaco incluye clorhidrato de lidocaína monohidratada u otro agente anestésico local adecuado, mientras que el contenido de excipiente incluye un contenido de aglutinante y un contenido de lubricante. El contenido de fármaco puede ser principalmente o completamente clorhidrato de lidocaína

monohidratada en solitario. El contenido de aglutinante puede comprender un aglutinante tal como povidona y en algunos casos el contenido de aglutinante puede ser principalmente o completamente povidona en solitario. El contenido de lubricante puede comprender un lubricante tal como una forma de peso molecular elevado de PEG y en algunos casos el contenido de lubricante puede ser principalmente o completamente PEG en solitario, tal como PEG 8000.

En tales realizaciones, el contenido de fármaco puede constituir al menos el 75 % y más particularmente entre aproximadamente el 85 % y el 95 % del comprimido de fármaco en peso, tal como entre aproximadamente el 88 % y aproximadamente el 96 % del comprimido de fármaco en peso y en algunos casos entre aproximadamente el 89 % y aproximadamente el 92 % del contenido de fármaco en peso. El contenido de aglutinante puede constituir entre aproximadamente el 1 % y el 10 % de contenido de fármaco en peso, tal como entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 3 % del contenido de fármaco en peso, y en algunos casos entre aproximadamente el 2,3 % y aproximadamente el 2,7 % del comprimido de fármaco en peso. El contenido de lubricante puede constituir entre aproximadamente el 1 % al 11 % del comprimido de fármaco en peso, tal como entre aproximadamente el 4 % y aproximadamente el 9 % del comprimido de fármaco en peso y en algunos casos entre aproximadamente el 5,5 % y aproximadamente el 8,5 % del comprimido de fármaco en peso. En estas realizaciones, el contenido de fármaco se puede granular con el aglutinante, tal como a través de una granulación de lecho fluido, antes que los gránulos resultantes se combinen en seco con el lubricante y la composición resultante se comprima en comprimidos sólidos. También son posibles otras configuraciones.

En una realización, el contenido de aglutinante se omite completamente, en cuyo caso el contenido de fármaco se puede combinar en seco con el lubricante y la composición resultante se puede comprimir en comprimidos a través de compresión directa. En tales realizaciones, el contenido de fármaco puede constituir aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 97 % del contenido de fármaco en peso, tal como entre aproximadamente el 91 % y aproximadamente el 96 % del contenido de fármaco en peso y en algunos casos entre aproximadamente el 92 % y aproximadamente el 95 % del contenido de fármaco en peso. El contenido de lubricante puede comprender un lubricante tal como un PEG de peso molecular elevado y en algunos casos el contenido de lubricante está principalmente o completamente hecho de PEG en solitario, tal como PEG 8000. Como alternativa, el contenido de lubricante puede comprender un lubricante tal como una leucina y en algunos casos el contenido de lubricante se forma principalmente o completamente a partir de leucina en solitario.

La **Figura 11** es un diagrama de bloques que ilustra una realización de un procedimiento **1100** para preparar un comprimido de fármaco sólido. En el bloque **1102**, un contenido de fármaco y un contenido de excipiente se combinan en una composición de ingredientes que se tiene formar en comprimidos. En el bloque **1104**, la composición de ingredientes se comprime en comprimidos. En realizaciones en las cuales los comprimidos de fármaco sólidos se diseñan para su uso en un dispositivo de administración de fármaco del tipo descrito anteriormente con referencia a la **Figura 3**, los comprimidos de fármaco son “mini-comprimidos” que tienen un tamaño y forma adecuados para inserción a través de un lumen natural del organismo, tal como la uretra, como se ha descrito anteriormente con referencia a la **Figura 6**.

En algunas realizaciones del bloque **1102**, el contenido de ingrediente activo y el contenido de excipiente se combinan directamente para crear la composición de ingredientes. Los contenidos se pueden combinar en seco usando, por ejemplo, un mezclador en V. En otras realizaciones del bloque **1102**, la composición de ingredientes se forma en al menos dos fases separadas. En una primera fase, al menos una parte del contenido de ingrediente activo se aglomera en partículas de tamaño aumentado, que comúnmente se denominan “gránulos”. El contenido del ingrediente activo se puede aglomerar usando cualquier procedimiento de granulación, tal como granulación húmeda, granulación seca, granulación de lecho fluido o una combinación de las mismas, en solitario o en presencia de un excipiente tal como un aglutinante. La granulación del contenido de ingrediente activo en partículas más grandes reduce su área de superficie como un todo, lo cual permite de forma provechosa reducir el contenido de excipiente global necesario para formar los comprimidos de la composición del bloque **1104**. En una segunda fase, los gránulos se combinan con cualquier ingrediente restante para formar la composición que se tiene que formar en comprimidos. Por ejemplo, los gránulos se pueden combinar con lubricantes u otros excipientes usando un procedimiento de combinación seca, tal como en un mezclador en V. La composición resultante después se forma en comprimidos en el bloque **1104**.

En realizaciones en las cuales el contenido de excipiente incluye un aglutinante y un lubricante, el aglutinante se puede usar en la primera fase para granular el contenido de ingrediente activo en partículas de tamaño aumentado y el lubricante se puede añadir en la segunda fase después de que los gránulos se han formado. Debido a la granulación del contenido de ingrediente activo, puede ser necesaria una cantidad relativamente más pequeña de lubricante, lo cual reduce el peso global del contenido de excipiente en el comprimido final.

En realizaciones preferidas, al menos el contenido de fármaco y el contenido de lubricante están en forma de polvo seco, mientras que el contenido de aglutinante puede ser un polvo o una solución. Por ejemplo, el contenido de fármaco puede ser un polvo que se granula con un aglutinante acuoso usando un procedimiento de granulación de lecho fluido y los gránulos resultantes se pueden combinar en seco con el lubricante para formar la composición que se tiene que preparar en comprimidos. De forma particular, la granulación de lecho fluido implica la combinación previa del contenido de ingrediente activo en un lecho usando aire fluido, la granulación del contenido de ingrediente

activo mediante pulverización de un aglutinante acuoso sobre el lecho de polvo fluido y después el secado del polvo granulado hasta el contenido de humedad deseado. Sin embargo, se pueden usar otros procedimientos de granulación.

5 En realizaciones en las cuales el contenido de ingrediente activo comprende clorhidrato de lidocaína monohidratada, el contenido de ingrediente activo se puede granular de diferentes maneras. Diversos estudios se han realizado para investigar procedimientos de aumento del tamaño de partícula de lidocaína, tales como compresión en seco, compactación con rodillos y granulación de lecho fluido. Los resultados de estos estudios se describen con referencia a los **Ejemplos 2-4** más adelante. Estos estudios muestran de forma general que la granulación de lecho fluido puede ser particularmente adecuada para granular un ingrediente activo tal como polvo de clorhidrato de lidocaína monohidratada usando un excipiente tal como una solución acuosa de povidona.

10 En tales realizaciones, se forma una solución acuosa de povidona, tal como una que tiene una concentración de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 15 % p/p de povidona. Una vez que la lidocaína está en el lecho fluido, la lidocaína se puede calentar hasta una temperatura diana. La temperatura diana puede estar en el intervalo de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 50 °C, tal como aproximadamente 33 a aproximadamente 37 °C. Una vez que la lidocaína ha alcanzado la temperatura diana, la solución se puede aplicar a una velocidad de pulverización de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 g/min, tal como aproximadamente 9,0 a aproximadamente 11,5 g/min. La solución se pulveriza hasta que la cantidad deseada de povidona se ha añadido. Los gránulos se forman después del secado de la combinación resultante durante un tiempo adecuado, tal como aproximadamente 2 minutos.

20 La composición resultante después se forma en comprimidos en el bloque **1104**. La formación de comprimidos de la composición de ingredientes generalmente comprende comprimir la composición de ingredientes en un comprimido sólido. El procedimiento de formación de comprimidos se conoce generalmente como "compresión directa" en casos en los que la composición de ingrediente se ha combinado directamente en bloque **1102**. La compresión también se usa para formar comprimidos a partir de composiciones formadas en fases que incluyen una fase de granulación.

25 En algunas realizaciones del bloque **1104**, la formación de comprimidos de la composición de ingredientes comprende procesar la composición en una máquina de comprimidos, tal como una máquina de comprimidos giratoria. La máquina de comprimidos tiene una serie de troqueles y punzones. Los troqueles reciben la composición de ingredientes y los punzones se operan con diversas fuerzas para formar la composición de ingredientes en comprimidos de fármaco sólido. El tamaño, forma y dureza de los comprimidos de fármacos sólidos se determinan mediante el tamaño y la forma de los troqueles y punzones y las fuerzas de inyección y compresión usadas para operar los punzones.

30 El comprimido sólido se puede formar en diversas configuraciones, pero en realizaciones particulares el comprimido es un mini-comprimido como se ha descrito anteriormente. Para formar un mini-comprimido, la mesa de prensa de la máquina de comprimido giratoria se puede operar con herramientas en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,5 mm, tal como aproximadamente 1,3 a aproximadamente 2,9 mm. En una realización particular, se utilizan herramientas de 1,5 mm y en otra realización particular, se usan herramientas de 2,6 mm. Los punzones pueden tener caras sustancialmente planas para formar mini-comprimidos planos. Los estudios de formación de comprimidos se realizaron usando lidocaína. Los resultados de estos estudios están más adelante en los **Ejemplos 5-7**.

35 Una vez que se han formado los comprimidos de fármaco sólido, los comprimidos de fármaco se pueden cargar en el dispositivo de administración de fármaco. Un procedimiento de ejemplo para cargar los comprimidos se describe más adelante con referencia a la **Figura 13**. Después de que el dispositivo se ha cargado, el dispositivo preferentemente se esteriliza. El procedimiento de esterilización seleccionado no altera de forma indeseable la composición física o química de los comprimidos de fármaco sólidos u otros componentes del dispositivo. Los ejemplos de procedimientos de esterilización adecuados incluyen radiación gamma o esterilización con óxido de etileno, aunque se pueden usar otros procedimientos de esterilización. Por ejemplo, la radiación gamma a una fuerza de aproximadamente 8 KGy a aproximadamente 40 KGy, tal como aproximadamente 25 KGy, se puede emplear.

40 Los comprimidos de fármaco descritos anteriormente incluyen un porcentaje relativamente más elevado de ingredientes activos que excipientes. Los comprimidos de fármaco se pueden formar usando un procedimiento de fabricación estable y escalable y son adecuados para el uso pretendido. Particularmente, los comprimidos de fármaco tienen un tamaño y forma para cargarse en y almacenar de forma eficiente los comprimidos en una disposición lineal en un dispositivo de administración de fármaco que se puede desplegar en la vejiga u otra cavidad, el lumen o sitio de tejido en un paciente de una manera mínimamente invasiva.

55 Adicionalmente, los comprimidos de fármaco se pueden esterilizar antes o después de la carga/ensamblaje en un dispositivo de administración de fármaco y los comprimidos de fármaco poseen una semivida comercialmente razonable. Una vez implantada, la composición de los comprimidos de fármaco es apropiada para la vía de administración pretendida, es estable en condiciones ácidas y proporciona cinética de liberación de fármaco preseleccionada y reproducible. Por ejemplo, los comprimidos de fármaco se pueden solubilizar en la vejiga para

liberar de forma continua fármaco a una velocidad adecuadamente estable de fármaco a lo largo de un período prolongado.

5 Aunque se describen mini-comprimidos y otros comprimidos de fármaco sólidos anteriormente como que tienen una fracción de peso de fármaco o IFA elevada y una fracción de peso de excipientes baja, los comprimidos de fármaco sólidos pueden tener cualquier fracción de peso de fármaco, especialmente en casos en los cuales el comprimido incluye un fármaco que es extremadamente potente, un agente estabilizante o un agente que aumenta la solubilidad del fármaco, entre otros o combinaciones de los mismos.

### III. Procedimiento de fabricación del dispositivo

10 La **Figura 12** es un diagrama de bloque que ilustra una realización de un procedimiento **1200** de fabricación de un dispositivo de administración de fármaco implantable. En el bloque **1202**, se forma un dispositivo de administración de fármaco. En el bloque **1204**, se forman varios comprimidos de fármaco. En el bloque **1206**, los comprimidos de fármaco se cargan en el dispositivo de administración de fármaco.

15 En realizaciones, la formación del dispositivo de administración de fármaco en el bloque **1202** puede incluir una o más de las siguientes sub-etapas: formación de un cuerpo del dispositivo, formación de un marco de retención, asociación del cuerpo del dispositivo con el marco de retención y formación de una o más aberturas en el cuerpo del dispositivo.

20 La formación del cuerpo del dispositivo puede incluir la formación de un cuerpo flexible que tiene paredes que definen un interior del depósito de fármaco y un interior del marco de retención. Por ejemplo, el cuerpo del dispositivo se puede formar extruyendo o moldeando un polímero tal como silicona. En particular, la formación del cuerpo del dispositivo puede incluir formar de forma integral dos tubos o paredes que están sustancialmente alineadas y unidas a lo largo de un borde longitudinal. Como alternativa, los dos lúmenes se pueden formar de forma separada y unirse entre sí, tal como con un adhesivo. También se pueden emplear otros procedimientos de formación del cuerpo del dispositivo.

25 La formación de un marco de retención puede incluir la formación de un alambre elástico a partir de, por ejemplo, una aleación súper-elástica o material con memoria de forma y “programar” el alambre elástico para que asuma de forma natural una forma relativamente expandida. Se puede usar tratamiento térmico para programar al alambre elástico para que asuma la forma expandida. Por ejemplo, el marco de retención se puede formar formando el alambre elástico en una forma de pretzel y aplicando un tratamiento térmico al alambre elástico a una temperatura por encima de 500°C durante un período de más de cinco minutos.

30 La asociación del cuerpo del dispositivo con el marco de retención puede comprender insertar el marco de retención en el interior del marco de retención del cuerpo del dispositivo. En algunas realizaciones, un extremo distal del marco de retención es romo o está cubierto en una bola lisa de sección transversal aumentada durante la inserción del marco de retención en el lumen. La bola puede facilitar la dirección del marco de retención a través del interior del marco de retención sin perforar la pared del cuerpo del dispositivo. También en algunas realizaciones, el cuerpo del dispositivo puede estar ligeramente comprimido entre dos superficies durante la inserción del marco de retención. La compresión del cuerpo del dispositivo alarga la abertura en el interior del marco de retención, facilitando la carga.

35 En algunas realizaciones, la asociación del cuerpo del dispositivo con el marco de retención incluye además cargar el interior del marco de retención con un material de carga después de que se ha cargado el marco de retención. El material de carga ocupa el resto del interior que no está ocupado por el marco de retención, reduciendo la capacidad del cuerpo del dispositivo de estirarse a lo largo de o girar o rotar alrededor del marco de retención. Por ejemplo, se puede inyectar o verter silicona u otro polímero en el interior del marco de retención y curarse allí. En otras realizaciones, la asociación del cuerpo del dispositivo con la parte del marco de retención puede comprender formar integralmente las dos partes juntas, tal como sobremoldeando el cuerpo del dispositivo alrededor del marco de retención.

40 La formación de una o más aberturas en el cuerpo del dispositivo puede incluir perforación láser o perforación mecánica de uno o más agujeros en el cuerpo del dispositivo. Las aberturas también se pueden formar simultáneamente en el cuerpo del dispositivo, tal como mediante moldeo con un penetrador como se ha describe en la Patente de Estados Unidos Nº 6.808.522 de Richards y col.

45 En bloque **1204**, los comprimidos de fármaco se forman usando una realización del procedimiento **1100** descrito anteriormente con referencia a la **Figura 11**, aunque se pueden usar otros procedimientos de formación de comprimido de fármaco.

50 En el bloque **1206**, los comprimidos de fármaco se cargan en el dispositivo de administración de fármaco usando una realización del procedimiento **1300** descrita más adelante con referencia a la **Figura 13**. También se pueden usar otros procedimientos de carga de comprimidos de fármaco. Las realizaciones de sistemas de carga de fármacos sólidos se describen más adelante con referencia a las **Figuras 14-15**.

Algunas de las etapas y subetapas de los bloques **1202**, **1204** y **1206** se pueden realizar en otro orden o simultáneamente. Por ejemplo, el marco de retención puede estar asociado con el cuerpo del dispositivo en el bloque **1202** antes o después de que las unidades de fármaco se carguen en el bloque de cuerpo del dispositivo en **1206**. De forma similar, las aberturas se pueden formar en el cuerpo del dispositivo en el bloque **1202** antes o después de que los comprimidos de fármaco se han cargado en el bloque **1206**.

En realizaciones, el procedimiento **1200** puede incluir adicionalmente dividir el interior de depósito de fármaco en múltiples depósitos de fármaco separados, tal como posicionando una o más estructuras de división dentro del interior del depósito de fármaco de una forma alterna con la carga de los comprimidos de fármaco en el bloque **1206**.

En realizaciones, el procedimiento **1200** puede incluir además sellar los comprimidos de fármaco en el cuerpo del dispositivo. El procedimiento **1200** también pueden incluir asociar una o más estructuras de control de liberación con el interior del depósito de fármaco, tal como una cubierta o revestimiento colocado por encima de al menos una parte de la superficie del cuerpo del dispositivo para controlar la velocidad de liberación del fármaco o una membrana degradable colocado por encima o en una o más de las aberturas para controlar el tiempo inicial de liberación del fármaco a través de las mismas.

La **Figura 13** es un diagrama de bloques que ilustra una realización de un procedimiento **1300** de carga de un dispositivo de administración de fármaco con unidades de fármaco. El procedimiento **1300** puede cargar una realización del dispositivo de administración de fármaco descrita en el presente documento con realizaciones de las unidades de fármaco descritas en el presente documento, aunque se pueden cargar otros dispositivos de administración de fármaco u otras unidades de fármaco. El dispositivo de administración de fármaco incluye generalmente una entrada y una salida. Por ejemplo, el dispositivo de administración de fármaco puede ser un lumen flexible, la entrada puede ser una abertura hacia el lumen flexible y la salida puede ser una abertura desde el lumen flexible.

En el bloque **1302**, una o más unidades de fármaco se colocan aguas arriba del dispositivo de administración de fármaco adyacente a su entrada, tal como una abertura en un lumen flexible. La colocación de las unidades de fármaco también puede incluir orientar las unidades de fármaco para entrar en el dispositivo de administración de fármaco y viajar a lo largo de una longitud del dispositivo de administración de fármaco. Por ejemplo, las unidades de fármaco se pueden orientar en una línea o una fila adyacente a la entrada, con alimentación automática o equipo de orientación, con una varilla de empuje o manualmente. La colocación de las unidades de fármaco puede comprender colocar las unidades de fármaco entre la entrada y una fuente de gas presurizado, tal como colocando la fuente de gas presurizado aguas arriba de las unidades de fármaco. La fuente de gas presurizado puede ser una jeringa convencional cargada con aire o cualquier otra realización de una fuente de gas descrita en el presente documento.

En el bloque **1304**, las unidades de fármaco se impulsan dentro del dispositivo de administración de fármaco mediante un flujo de gas presurizado. El impulso de las unidades de fármaco dentro del dispositivo de administración de fármaco puede comprender operar una fuente de gas presurizado del tipo descrito en el presente documento. La fuente de gas presurizado puede proporcionar un flujo de gas a presión positiva. El flujo de gas puede empujar las unidades de fármaco dentro del dispositivo de administración de fármaco. Por ejemplo, la fuente de gas presurizado puede ser una jeringa sencilla cargada con aire que se deprime para proporcionar un flujo de aire dentro del dispositivo de administración de fármaco. En algunas realizaciones, el flujo de gas presurizado puede expandir ligeramente el dispositivo de administración de fármaco para facilitar el procedimiento de carga de las unidades de fármaco. En casos en la que las unidades de fármaco están alineadas en el canal de un recipiente colocado adyacente a la entrada del dispositivo de administración de fármaco, el impulso de las unidades de fármaco dentro del dispositivo de administración de fármaco puede comprender dirigir gas desde la fuente de gas presurizado hacia el recipiente de forma que el gas impulsa a las unidades de fármaco desde el recipiente a través de la entrada. El impulso de las unidades de fármaco hacia el dispositivo de administración de fármaco también puede incluir operar una fuente de vacío. De la fuente de vacío puede aplicar una presión negativa a un volumen de gas en el dispositivo de administración de fármaco, que puede tirar de las unidades de fármaco hacia dentro del dispositivo de administración de fármaco. Las unidades de fármaco pueden tanto empujarse dentro del dispositivo mediante un flujo de gas a presión positiva como halarse hacia el dispositivo mediante un flujo de gas a presión negativa. El impulso de las unidades de fármaco dentro del dispositivo de administración de fármaco también puede incluir el bloqueo de al menos un orificio del dispositivo de administración de fármaco. El bloqueo de un orificio puede impedir que la fuente de gas presurizado escape a través del orificio. El impulso de las unidades de fármaco dentro del dispositivo de administración de fármaco puede incluir además detener las unidades de fármaco. Por ejemplo, las unidades de fármaco se pueden detener usando una realización de un tapón descrito anteriormente.

Los bloques **1302** y **1304** se pueden llevar a cabo en otro orden. Por ejemplo, el dispositivo de administración de fármaco se puede cargar en lotes, en cuyo caso los bloques **1302** y **1304** se pueden alternar y repetir. La dosis total de unidades de fármaco se puede dividir en al menos dos grupos, un primer grupo que se coloca cerca del dispositivo de administración de fármaco en el bloque **1302** y se carga en el dispositivo de administración de fármaco en el bloque **1304** antes de que el segundo grupo se coloque de esta forma y se cargue. Aún otros procedimientos son posibles dentro del alcance de la presente divulgación.

En determinadas realizaciones, el procedimiento **1300** incluye además bloquear la abertura de entrada y salida en el

dispositivo para impedir que las unidades de fármaco escapen intactas del dispositivo de administración de fármaco. El bloqueo también impide que agentes externos, tales como fluido en la vejiga, entren en el dispositivo de administración de fármaco a través de la entrada y la salida. En tales realizaciones, el bloqueo de la entrada y la salida puede incluir insertar un tapón u otro objeto dentro de la entrada y la salida. La inserción de un tapón puede incluir el estiramiento de la entrada o salida del dispositivo de administración de fármaco alrededor de un tapón que tiene un diámetro relativamente mayor u otra dimensión exterior que un diámetro interior o dimensión del dispositivo de administración de fármaco, de forma que el tapón llena sustancialmente la entrada o salida y se mantiene de forma ceñida en posición. En realizaciones en las cuales la entrada y la salida están bloqueadas, las unidades de fármaco se pueden cargar en bloques **1302** y **1304** antes de bloquear la entrada y salida. Sin embargo, son posibles otras secuencias. Por ejemplo, la salida se puede bloquear una vez que las unidades de fármaco se han cargado aguas abajo en un orificio en el dispositivo de administración de fármaco, ya que el orificio puede proporcionar una vía de escape para el gas una vez que se ha bloqueado la salida.

La **Figura 14** es una vista lateral de una realización de un sistema **1400** para cargar un dispositivo de administración de fármaco con uno o más comprimidos de fármaco u otras unidades de fármaco. El sistema **1400** puede incluir un recipiente de dispositivo **1420**, una fuente de unidad de fármaco **1422** y una fuente de gas presurizado **1424**. El sistema **1400** se puede usar para cargar el interior del depósito de fármaco **1460** del dispositivo de administración de fármaco con unidades de fármaco **1462**, aunque se pueden cargar otros dispositivos de administración de fármaco. Para simplicidad, la **Figura 14** no muestra la parte de marco de retención del dispositivo de administración de fármaco.

El recipiente del dispositivo **1420** puede mantener el interior del depósito de fármaco **1460** en una orientación adecuada para carga. Un ejemplo de recipiente de dispositivo **1420** puede incluir un canal de entrada **1426** montado a la entrada **1464** del interior del depósito de fármaco **1460** y un canal de salida **1428** montado a la salida **1466** del interior del depósito de fármaco **1460**. La fuente de unidad de fármaco **1422** puede retener una o más unidades de fármaco **1462** antes de la carga. Los ejemplos incluyen un cartucho, un casete, un recipiente de almacenamiento, una tolva o combinaciones de éstos y otros dispositivos de almacenamiento. La fuente de gas presurizado **1424** puede proporcionar un flujo de gas a una presión adecuada para impulsar las unidades de fármaco **1462** hacia adentro del interior del depósito de fármaco **1460**. Los ejemplos de fuentes de gas presurizado **1424** pueden incluir un dispositivo que suministra un flujo presurizado de gas inerte tal como nitrógeno o argón o un dispositivo adecuado para presurizar aire ambiente tal como un compresor. Una jeringa sencilla cargada con aire también se puede usar.

El canal de entrada **1426** puede incluir una parte de entrada de fármaco **1427** y una parte de entrada de aire **1429** como se muestra. La parte de entrada de fármaco **1427** puede estar en comunicación con la fuente de unidad de fármaco **1422** y la parte de entrada de aire **1429** puede estar en comunicación con la fuente de gas presurizado **1424**. La parte de entrada de aire **1429** puede estar en ángulo con relación al interior del dispositivo para facilitar que el flujo de gas presurizado entre en el canal de entrada **1426**. Sin embargo, no es necesario proporcionar dos partes de entrada.

Un extremo aguas abajo del canal de entrada **1426** puede estar acoplado a la entrada **1464** del interior del depósito de fármaco **1460**, de forma que las unidades de fármaco **1462** se pueden cargar en el interior del depósito de fármaco **1460** bajo un flujo de gas presurizado. El canal de salida **1428** puede estar acoplado a la salida **1468** del interior del depósito de fármaco **1460**, de forma que el flujo de gas presurizado puede estar comunicado desde el interior del depósito de fármaco **1460** después de que las unidades de fármaco **1462** se han cargado.

Antes de que las unidades de fármaco **1462** se carguen en el dispositivo de administración de fármaco, las unidades de fármaco **1462** se pueden mover desde la fuente de unidad de fármaco **1422** hacia la parte aguas abajo del canal de entrada **1426**, de forma que las unidades de fármaco **1462** están adyacentes a la entrada **1464** del interior del depósito de fármaco **1460**. Específicamente, las unidades de fármaco **1462** se pueden mover aguas abajo desde la entrada de aire **1429**. Las unidades de fármaco **1462** se pueden mover manualmente aguas abajo de la entrada de aire **1429**, tal como usando una varilla de empuje o la fuerza de gravedad como se muestra o el procedimiento puede estar al menos parcialmente automatizado como se describe más adelante con referencia a la **Figura 15**.

Independientemente, las unidades de fármaco **1462** se pueden posicionar para entrar en el interior del depósito de fármaco **1460**. Las unidades de fármaco **1462** se pueden alinear en serie, estando cada unidad de fármaco **1462** en una orientación adecuada para pasar hacia el interior del depósito de fármaco **1460**. Por ejemplo, una superficie exterior cilíndrica de cada unidad de fármaco **1462** se puede orientar para contactar una superficie interior cilíndrica del interior del depósito de fármaco **1460** y caras extremas planares de las unidades de fármaco **1462** se pueden orientar para contactar caras extremas planares de unidades fármaco adyacentes **1462**. Las unidades de fármaco **1462** se pueden reorientar manualmente en una orientación adecuada o el procedimiento de orientación de las unidades de fármaco **1462** puede estar automatizado, tal como se describe más adelante con referencia a la **Figura 15**.

La fuente de gas presurizado **1424** puede estar posicionada aguas arriba de las unidades de fármaco **1462** en el canal de entrada **1426**. Por ejemplo, la parte de entrada de aire **1429** puede estar localizada a una distancia de la entrada **1464** al interior del depósito de fármaco **1460**. La distancia puede ser suficiente para asegurar que el flujo de gas presurizado se aplique aguas arriba en las unidades de fármaco **1462** cuando las unidades de fármaco **1462** se

5 posicionan en el canal de entrada **1426**. La distancia se puede seleccionar en base a, por ejemplo, el número de unidades de fármaco **1462** que se tienen que cargar y la longitud de cada unidad de fármaco **1462**. Por tanto, las unidades de fármaco **1462** se pueden posicionar entre la entrada de aire **1429** y la entrada **1464** al interior del depósito de fármaco **1460**, de forma que cuando la fuente de gas presurizado **1424** se opera, un flujo de gas presurizado dirige a las unidades de fármaco **1462** hacia dentro del interior del depósito de fármaco **1460**.

Un tapón **1434** puede estar posicionado en la parte de entrada de fármaco **1427** antes de operarse la fuente de gas presurizado **1424**. El tapón **1434** puede evitar que el flujo de aire presurizado viaje hacia atrás a través de la parte de entrada de fármaco **1427**, asegurando que el flujo de aire presurizado se dirige a través del canal de entrada **1426** para impulsar a las unidades de fármaco **1462** hacia el interior del depósito de fármaco **1460**.

10 La presión empleada por la fuente de gas presurizado **1424** es suficiente para impulsar las unidades de fármaco **1462** hacia el dispositivo de administración de fármaco. Por ejemplo, la presión se puede seleccionar en base a factores tales como el tamaño y forma del interior del depósito de fármaco **1460**, el material usado para formar el interior del depósito de fármaco **1460**, el tamaño, forma, peso y contenido de las unidades de fármaco **1462**, el número de unidades de fármaco **1462** que se tienen que impulsar dentro del interior del depósito de fármaco **1460** a  
15 la misma vez, la longitud del interior del depósito de fármaco **1460** a través de la cual las unidades de fármaco **1462** viajan y el número y el posicionamiento de los orificios **1470** a lo largo del interior del depósito de fármaco **1460**, entre otros factores o combinaciones de los mismos. La presión puede ser suficiente para provocar que el interior del depósito de fármaco **1460** se expanda de forma circular. Por tanto, el flujo de gas presurizado puede viajar alrededor de las periferias exteriores de las unidades de fármaco **1462**, de forma que el gas es capaz de salir del interior del  
20 depósito de fármaco **1460** hacia el canal de salida **1428**. También, las unidades de fármaco **1462** que tienen un diámetro relativamente mayor que el interior del depósito de fármaco **1460** se pueden cargar y el interior del depósito de fármaco **1460** puede volver después de que el flujo de gas presurizado disminuye para conservar las unidades de fármaco **1462** de forma ceñida.

25 En una realización, una superficie interior del interior del depósito de fármaco **1460** está equipada con un revestimiento en polvo, tal como micropartículas del fármaco, un agente excipiente o una combinación de los mismos. El revestimiento en polvo puede actuar como un lubricante que reduce la fricción entre las unidades de fármaco **1462** y la superficie interior del interior del depósito de fármaco **1460**. En tales realizaciones, la fuente de gas presurizado **1424** puede operarse a presión reducida. El revestimiento en polvo puede suministrarse mediante  
30 tratamiento previo del interior del depósito de fármaco **1460** o a partir de disgregación ligera de las unidades de fármaco **1462** que viajan a través del interior del depósito de fármaco **1460**. El revestimiento en polvo se puede filtrar en el canal de salida **1428**.

En una realización, la fuente de gas presurizado **1424** está asociada operativamente con uno o más filtros. Por ejemplo, un filtro aguas arriba puede filtrar el flujo de gas presurizado que entra en el dispositivo de administración de fármaco, de forma de eliminar cualquier contaminante que puede interaccionar con las unidades de fármaco  
35 **1462**. Como otro ejemplo, un filtro aguas abajo puede filtrar el flujo de gas presurizado que sale del dispositivo de administración de fármaco, tal como en casos en los que pueden estar presentes fármacos pulverizados y/o excipientes en el gas.

40 La fuente de gas presurizado **1424** también puede incluir un vacío **1436**. El vacío **1436** se puede posicionar aguas abajo del canal de salida **1428** en comunicación con la salida **1468** del interior del depósito de fármaco **1460**. El vacío **1436** puede aplicar una presión negativa que atrae el flujo de gas presurizado desde la salida **1468** para ayudar adicionalmente al procedimiento de carga. Sin embargo, el vacío **1436** no es necesario y se puede omitir o el vacío **1436** se puede proporcionar en solitario, en cuyo caso la fuente de gas presurizado **1424** puede no suministrar un flujo de gas presurizado a presión positiva a la entrada **1464** del interior del depósito de fármaco **1460**.

45 En una realización, el sistema **1400** también incluye un bloqueante del orificio **1438**. El bloqueante de orificio **1438** se puede colocar adyacente a o en el orificio **1470** para bloquear el escape del flujo de gas presurizado. El uso del bloqueante de orificio **1440** puede ser útil en casos en los que el orificio **1470** está localizado alrededor de la entrada **1464** o una sección intermedia del interior del depósito de fármaco **1460**. En tales casos, el flujo de gas presurizado se puede inclinar para escapar a través del orificio **1470**, tal como una vez que algunas unidades de fármaco **1462** se han colocado en la salida **1466** del interior del depósito de fármaco **1460**. El bloqueante de orificio **1438** se puede  
50 omitir en casos en los que el orificio **1470** está localizado adyacente a la salida **1466** o en casos en los que las unidades de fármaco **1462** se han cargado en una posición más allá del orificio **1470**.

En una realización, el sistema **1400** también incluye un tapón **1440**. El tapón **1440** puede ayudar a detener las unidades de fármaco **1462** dentro del interior del depósito de fármaco **1460**. Por ejemplo, el tapón **1440** puede acoplarse a una primera unidad de fármaco **1462** para aplicar una fuerza de parada en la primera unidad de fármaco  
55 **1462**. Por tanto, la primera unidad de fármaco **1462** se puede detener en una posición axial seleccionada, tal como adyacente a la salida **1466** del interior del depósito de fármaco **1460**. A su vez, unidades de fármaco posteriores **1462** se pueden detener por las unidades de fármaco precedentes **1462** que ya no están en movimiento.

La configuración del tapón **1440** se puede seleccionar para aplicar una fuerza de parada adecuada a la primera unidad de fármaco **1462** sin dañarla. Por ejemplo, el tapón **1440** puede tener un área de contacto y rigidez suficientes. En particular, el área de contacto del tapón **1440** puede tener un tamaño y forma para evitar que la primera unidad de fármaco **1462** viaje hacia adelante a la vez que permite que el flujo de gas presurizado continúe viajando fuera del interior del depósito de fármaco **1460**.

Por ejemplo, la realización del tapón **1440** mostrado en la **Figura 14** incluye una pata que se prolonga axialmente desde el canal de salida **1428** hacia dentro del interior del depósito de fármaco **1460** y un pie que se protruye hacia arriba desde un extremo distal de la pata. En pie puede aplicar una fuerza de parada a la primera unidad de fármaco **1462** a medida que viaja a través del interior del depósito de fármaco **1460**. El área de contacto del pie puede ser lo suficientemente grande para detener la primera unidad de fármaco **1462** sin bloquear completamente el interior del depósito de fármaco **1460**, de forma que el flujo de aire presurizado pueda continuar más allá del pie y hacia el canal de salida **1428**.

El tapón **1440** también puede estar formado por una superficie extrema del canal de salida **1428**, que puede tener un área de superficie que se pone en contacto con la primera unidad de fármaco para evitar el movimiento hacia adelante continuo. El área de superficie de la superficie extrema **1442** se puede aumentar encerrando parcialmente el canal de salida **1428**, que puede aumentar el área de contacto disponible para detener a la primera unidad de fármaco. En algunas realizaciones, la superficie extrema puede incluir uno o más cortes o canales, que permiten que el flujo de gas presurizado viaje más allá de las unidades de fármaco **1462** y fuera del interior del depósito de fármaco **1460**. El canal de salida **1428** también puede tener una parte final porosa, que puede actuar como un tapón **1440** y como un filtro, de forma que el detrito de polvo de fármaco que sale del interior del depósito de fármaco **1460** se elimina. En aún otras realizaciones, el tapón **1440** puede ser un alambre delgado que tiene un diámetro que es relativamente más pequeño que un diámetro interior del interior del depósito de fármaco **1460**, lo cual puede facilitar la inserción del alambre delgado a lo largo de la longitud del interior del depósito de fármaco **1460**. Por tanto, el alambre delgado puede facilitar la parada de la primera unidad de fármaco **1462** alrededor de una sección intermedia del interior del depósito de fármaco **1460** sin impedir el flujo de aire presurizado hacia la salida **2908**. Por otra parte, el alambre delgado puede tener un diámetro que es suficientemente grande para proporcionar una cara extrema con suficiente superficie de contacto para detener a la primera unidad de fármaco sin impartir una fuerza dañina o un movimiento de rotación sobre la primera unidad de fármaco. Se ha de indicar que el tapón **1440** puede tener una combinación de estas y otras configuraciones en otras realizaciones.

La **Figura 15** es una vista lateral de otra realización de un sistema **1500** para carga de un dispositivo de administración de fármaco **1560** con unidades de fármaco **1562**. Al igual que el sistema **1400**, el sistema **1500** puede incluir un recipiente del dispositivo **1520**, una fuente de unidad de fármaco **1522** y una fuente de gas presurizado **1524**.

Como se ha descrito anteriormente, el recipiente de dispositivo **1520** puede sostener el dispositivo de administración de fármaco **1560** durante el procedimiento de carga. En realizaciones, el recipiente de dispositivo **1520** se puede configurar para sostener el dispositivo de administración de fármaco **1560** en una forma seleccionada. Por ejemplo, el recipiente de dispositivo **1560** puede tener una curvatura como se muestra. Un recipiente de dispositivo **1520** de este tipo puede ser útil en casos en los que el dispositivo de administración de fármaco **1560** incluye un alambre elástico que está preconfigurado para volver de forma espontánea a una forma de retención, tal como una forma de pretzel. La curvatura del recipiente de dispositivo **1520** puede sostener el dispositivo **1560** en un estado parcialmente enrollado, lo cual puede permitir que el dispositivo **1560** se cargue sin desenrollar completamente el alambre elástico. Con fines de simplicidad, el alambre elástico no se muestra.

La fuente de unidad de fármaco **1522** puede ser un receptáculo o recipiente de fármaco, tal como una tolva **1550**. La fuente de unidad de fármaco **1522** puede estar en comunicación con una abertura de entrada de fármaco **1552** en un canal de entrada **1526** del recipiente de dispositivo **1520**. La fuente de unidad de fármaco **1522** puede estar aguas arriba de la abertura de entrada de fármaco **1552**, de forma que las unidades de fármaco **1562** se puedan dirigir hacia el canal de salida **1526** en la abertura de entrada de fármaco **1552**. La tolva **1550** puede emplear la fuerza de gravedad para dirigir las unidades de fármaco **1562** a través de la abertura de entrada de fármaco **1552**. Por ejemplo, la tolva **1550** puede tener una forma de embudo y puede colocarse por encima de la abertura de entrada fármaco **1552**. Como alternativa o adicionalmente, la tolva **1550** puede emplear una fuerza externa para dirigir las unidades de fármaco **1562** a través de la abertura de entrada de fármaco **1552**.

En algunas realizaciones, un aparato de orientación **1554** está posicionado entre la fuente de unidad de fármaco **1522** y la abertura de entrada de fármaco **1552**. El aparato de orientación **1554** puede ser cualquier equipo de manejo farmacéutico o de otros materiales adecuado para colocar en serie y orientar las unidades de fármaco **1562** en una orientación apropiada para pasar al dispositivo de administración de fármaco **1520**. Los ejemplos de aparatos de orientación pueden incluir un alimentador vibratorio, un alimentador por gravedad, un alimentador centrífugo, un alimentador en línea, pistas o carriles de guía, entre otros o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la fuente de unidad de fármaco **1522** está asociada con una válvula de fuente de unidad de fármaco **1556**. La válvula de fuente de unidad de fármaco **1556** se puede posicionar entre la fuente de unidad de fármaco **1522** y la abertura de entrada de fármaco **1552**. La válvula de fuente de unidad de fármaco **1552** se puede

permitir o evitar de forma selectiva el paso de unidades de fármaco **1562** a través de la abertura de entrada a fármaco **1552**.

La fuente de gas presurizado **1524** puede tener cualquiera de las configuraciones descritas anteriormente, entre otras configuraciones. En algunas realizaciones, la fuente de gas presurizado **1524** está en comunicación con el canal de entrada **1526** desde un punto aguas arriba de la abertura de entrada de fármaco **1552** y proporciona un flujo de gas presurizado a presión positiva. En algunas realizaciones, la fuente de gas presurizado **1524** está asociada con una válvula de fuente de gas presurizado **1558**. La válvula de fuente de gas presurizado **1558** se puede posicionar aguas arriba de la abertura de entrada de fármaco **1552**. La válvula de fuente de gas presurizado **1558** puede permitir o evitar de forma selectiva el flujo de gas presurizado a través del canal de entrada **1526**. La fuente de gas presurizado **1154** también puede incluir un vacío colocado aguas abajo que aplica una presión negativa.

En realizaciones preferidas, el sistema **1500** incluye un controlador **1560**. El controlador **1560** puede ser operativo para controlar la válvula de fuente de unidad de fármaco **1556** y la válvula de gas presurizado **1558** para facilitar la carga de las unidades de fármaco **1562**. Por ejemplo, las válvulas **1556**, **1558** se pueden abrir y cerrar de una manera que evita el flujo de gas presurizado cuando el flujo de unidades de fármaco **1562** se permite y como alternativa permite el flujo de gas presurizado cuando el flujo de unidades de fármaco **1562** se evita. La válvulas **1556**, **1558** se pueden alternar entre posiciones abierta y cerrada de forma opuesta, con un retardo de tiempo apropiado según sea necesario para compensar los retardos en el sistema **1500** o la geometría del sistema **1500**, entre otros o combinaciones de los mismos.

En otra realización. El controlador **1560** también se puede operar para controlar la fuente de gas presurizado **1524** directamente. En tales realizaciones, el controlador **1560** provoca que la fuente de gas presurizado **1524** proporcione o evita que la fuente de gas presurizado **1524** proporcione, el flujo de gas presurizado. En tales realizaciones, la válvula de fuente de gas presurizado **1558** puede o no proporcionarse. En realizaciones en las cuales la fuente de gas presurizado **1524** incluye un vacío, el controlador **1560** también puede controlar el vacío. El controlador **1560** puede ser operativo para controlar la fuente de unidad de fármaco **1522** y/o el aparato de orientación **1554**, como un todo o en parte.

Las Figuras **16** y **17** ilustran otra realización de un sistema **1600** para cargar un dispositivo de administración de fármaco con unidad de fármaco. El sistema **1600** incluye de forma general un recipiente **1602** formado a partir de una parte de base **1604** y una parte de cubierta **1606**. En conjunto, las partes de base y cubierta **1604**, **1606** definen un canal **1608** para alojar una pluralidad de comprimidos de fármaco **1610**. El canal **1608** puede tener una forma para contener una pluralidad de unidades de fármaco **1610** que se alinean en serie. Por ejemplo, el canal **1608** puede ser una línea recta como se muestra o el canal **1608** puede ser curvo. En canal **1610** puede tener una sección transversal que es ligeramente mayor que los comprimidos de fármaco **1610** de forma que los comprimidos de fármaco **1610** puedan caber completamente dentro del canal **1608** en una disposición en serie.

La parte de cubierta **1606** puede ser extraíble de forma que las partes de base y cubierta **1604**, **1606** se pueden separar para cargar el canal **1608** con comprimidos de fármaco **1610**. La parte de cubierta **1606** también se puede asegurar de forma separable a la parte de base **1604** de forma que los comprimidos de fármaco **1610** se puedan asegurar en el canal **1608** una vez cargado. Por ejemplo, la parte de cubierta **1606** puede estar asociada con varios tornillos que pueden acoplarse a aberturas roscadas en la parte de base **1604** o la parte de cubierta **1606** puede estar asociada con varias pinzas que se pueden enganchar a la parte de base **1604**. Otras configuraciones también son posibles.

Cuando las partes de base y cubierta **1604**, **1606** están fijas entre sí, el canal **1608** está relativamente encerrado con la excepción de una entrada **1612** localizada en la parte posterior del recipiente **1602** y una salida **1614** localizada en la parte frontal del recipiente **1602**. Durante el funcionamiento, la entrada **1612** puede estar asociada con una fuente de gas presurizado y la salida **1614** puede estar asociada con una abertura de entrada hacia el dispositivo de administración de fármaco. Cuando la fuente de gas presurizado se opera, el gas puede viajar a través del canal **1608** para impulsar los comprimidos de fármaco **1610** a través de la salida **1614** del recipiente y hacia la abertura de entrada en el dispositivo de administración de fármaco.

Se puede usar cualquier fuente de gas presurizado. En realizaciones particulares, la fuente de gas presurizado es una jeringa de aire asociada con la entrada **1612** del recipiente **1600**. Una punta de la jeringa se puede insertar en la entrada **1612** y la jeringa se puede apretar para expulsar aire hacia el canal **1608**, impulsando las unidades de fármaco **1610** hacia adelante. De esta forma, se puede cargar el dispositivo de administración de fármaco.

En algunas realizaciones, el recipiente **1602** incluye además una boquilla **1616** que facilita la colocación del canal **1608** del recipiente **1600** en comunicación con la abertura de entrada hacia el dispositivo de administración de fármaco. La boquilla **1616** se puede localizar en la parte frontal del recipiente **1600**. La boquilla **1616** tiene un tamaño en general que se corresponde con el dispositivo de administración de fármaco de forma que el dispositivo se puede colocar alrededor de la boquilla **1616**. En algunas realizaciones, una superficie exterior de la boquilla **1616** tiene una forma para crear un ajuste por fricción con el dispositivo de administración de fármaco, facilitando la retención del dispositivo en la boquilla **1616**. Por ejemplo, la boquilla **1616** puede ser estriada, surcada, corrugada o

de otra forma rugosa. La boquilla **1616** puede tener una parte de punta **1618** de sección transversal reducida, que es adecuada para guiar a la boquilla **1616** hacia la abertura de entrada del dispositivo de administración de fármaco. La parte de punta **1618** puede terminar en la salida **1614** y el canal **1608** se puede prolongar desde la salida **1614** a través de la parte de punta **1618** y el resto de la boquilla **1616** hasta las partes de base y cubierta **1604**, **1606**.

5 Cuando la fuente de gas presurizado se opera, los comprimidos de fármaco **1610** se pueden impulsar a lo largo del canal **1608** a través de la boquilla **1616** y desde la salida **1614** en la parte de la punta **1618** hacia el dispositivo de administración de fármaco. Con fines de simplicidad, ni el dispositivo de administración de fármaco ni la fuente de gas presurizado se muestran en las figuras.

10 Realizaciones de los sistemas y procedimientos descritos anteriormente facilitan la carga de dispositivos de administración de fármaco con comprimidos de fármaco u otras unidades de fármaco en una forma sólida. Debido a que el fármaco es sustancialmente sólido, una mayor cantidad de fármaco puede caber en un espacio relativamente más pequeño, lo cual puede permitir reducir el tamaño de un dispositivo implantable que administra una carga útil seleccionada, aumentando la carga útil que se puede administrar desde un dispositivo de un tamaño seleccionado o una combinación de los mismos. La carga útil aumentada y/o el tamaño reducido del dispositivo se pueden conseguir sin sacrificar la flexibilidad del dispositivo, lo cual puede permitir configurar el dispositivo entre una forma de perfil bajo adecuada para inserción a través de un despliegue colocado en un lumen del organismo, tal como a través de la uretra y una forma de perfil elevado adecuada para retención en una cavidad del organismo. Los sistemas y procedimientos pueden permitir la carga del dispositivo con múltiples unidades de fármaco en un momento determinado de una manera que es relativamente rápida, eficaz y repetible. Por ejemplo, el procedimiento de carga puede ser sustancialmente automatizado en algunos casos.

#### IV. Uso y aplicaciones del dispositivo

25 El dispositivo se puede implantar en una cavidad o un lumen corporal y posteriormente puede liberar uno o más fármacos para el tratamiento de una o más afecciones, por vía local a uno o más tejidos en el sitio de despliegue y/o por vía regional a otros tejidos distales del sitio de despliegue. La liberación puede ser controlada a lo largo de un periodo prolongado. A partir de entonces, el dispositivo se puede retirar, reabsorber o excretar.

30 En un ejemplo, el dispositivo se implanta pasando el dispositivo de administración de fármaco a través de un instrumento de despliegue y liberando el dispositivo del instrumento de despliegue en el organismo. En casos en los que el dispositivo se despliega en una cavidad corporal tal como la vejiga, el dispositivo asume una forma de retención, tal como una forma de perfil expandido o más elevado, una vez que el dispositivo emerge del instrumento de despliegue en la cavidad. Un ejemplo se ilustra en la **Figura 18**, que muestra el dispositivo **1800** que asume una forma de retención a medida que el dispositivo sale de un instrumento de despliegue **1802**. El instrumento de despliegue **1802** puede ser cualquier dispositivo de lumen adecuado, tal como un catéter, un catéter uretral o un cistoscopio. Estos términos se usan de forma intercambiable en el presente documento, al menos que se indique de forma expresa de otra manera. El instrumento de despliegue **1802** puede ser un dispositivo disponible en el mercado o un dispositivo adaptado especialmente para los dispositivos de administración de fármaco presentes.

40 Una vez implantado, el dispositivo puede liberar el fármaco. El dispositivo puede proporcionar liberación prolongada, continua, intermitente o periódica de una cantidad deseada de fármaco a lo largo de un periodo de tiempo deseado predeterminado. En realizaciones, el dispositivo puede administrar la dosis deseada de fármaco a lo largo de un periodo prolongado, tal como 12 horas, 24 horas, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días o 20, 25, 30, 45, 60 o 90 días, o más. La velocidad de administración y dosificación del fármaco se puede seleccionar dependiendo del fármaco que se esté administrando y de la enfermedad o afección que se esté tratando.

45 En realizaciones en las cuales el dispositivo comprende un fármaco en forma sólida, la elución del fármaco desde el dispositivo se produce a continuación de la disolución del fármaco dentro del dispositivo. El fluido corporal entra en el dispositivo, se pone en contacto con el fármaco y solubiliza el fármaco y a partir de entonces el fármaco disuelto se difunde desde el dispositivo o fluye desde el dispositivo bajo presión osmótica. Por ejemplo, el fármaco se puede solubilizar tras el contacto con orina en casos en los que el dispositivo se implanta en la vejiga.

50 Posteriormente, el dispositivo se puede recuperar del organismo, tal como en casos en los que el dispositivo es no reabsorbible o que de otra manera necesita retirarse. Los dispositivos de recuperación para este fin se conocen en la técnica o se pueden producir especialmente. El dispositivo también puede ser completamente o parcialmente biorreabsorbible, de forma que la recuperación es innecesaria, ya que el dispositivo completo se reabsorbe o el dispositivo se degrada lo suficiente para la expulsión desde la vejiga durante la micción. El dispositivo no se podrá retirar o reabsorber hasta que parte del fármaco o preferentemente la mayoría o todo el fármaco, sea liberado. Si se necesita, se puede implantar posteriormente un dispositivo de carga de fármaco nuevo, durante el mismo procedimiento de la recuperación o en un momento posterior.

55 La **Figura 19** ilustra el implante de un dispositivo **1900** en la vejiga, en el que la anatomía del macho adulto se muestra de modo de ejemplo. Un instrumento de despliegue **1902** se puede insertar a través de la uretra en la vejiga y el dispositivo **1900** se puede pasar a través del instrumento de despliegue **1902**, impulsado por un estilete o flujo de lubricante u otro fluido, por ejemplo, hasta que el dispositivo **1900** sale hacia la vejiga. Por tanto, el dispositivo se implanta en la vejiga de un paciente humano masculino o femenino que necesita tratamiento, adulto o niño.

El dispositivo se puede desplegar en la vejiga de un paciente en un procedimiento independiente o junto con otro procedimiento o cirugía urológicos diferentes, bien sea antes, durante o después del otro procedimiento. El dispositivo puede liberar uno o más fármacos que se administran a tejidos locales y/o regionales para terapia o profilaxis, por vía perioperatoria, por vía postoperatoria o ambos.

5 En una realización, el dispositivo implantable, con una carga útil de fármaco auto-contenida se despliega completamente dentro de la vejiga para proporcionar administración local sostenida de al menos un fármaco por vía local a la vejiga en una cantidad eficaz. A continuación del despliegue *in vivo* del dispositivo, al menos una parte de la carga útil del fármaco se libera desde el dispositivo sustancialmente continuamente a lo largo de un periodo prolongado, al urotelio y posiblemente a tejidos cercanos, en una cantidad eficaz para proporcionar el tratamiento o  
10 para mejorar la función de la vejiga en el paciente. En una realización preferida, el dispositivo reside en la vejiga liberando el fármaco a lo largo de un periodo predeterminado, tal como dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes o más.

En tales casos, el dispositivo se puede usar para tratar cistitis intersticial, cistitis por radiación, dolor pélvico, síndrome de vejiga hiperactiva, cáncer de vejiga, vejiga neurogénica, disfunción neuropática o no neuropática del esfínter de la vejiga, infección, dolor post-quirúrgico u otras enfermedades, trastornos y afecciones tratadas con fármacos administrados a la vejiga. El dispositivo puede administrar fármacos que mejoran la función de la vejiga, tal como la capacidad de la vejiga, el cumplimiento y/o frecuencia de contracciones desinhibidas que reducen el dolor y la incomodidad en la vejiga u otras áreas cercanas o que tienen otros efectos o combinaciones de los mismos. El dispositivo desplegado en la vejiga también puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más fármacos a otros sitios genitourinarios dentro del organismo, tales como otros emplazamientos dentro de sistemas urológicos o reproductivos del cuerpo, incluyendo uno o ambos riñones, la uretra, uno o ambos uréteres, el pene, los testículos, una o ambas vesículas seminales, uno o ambos conductos deferentes, uno o ambos conductos eyaculadores, la próstata, la vagina, el útero, uno o ambos ovarios, una o ambas trompas de Falopio, entre otros y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el dispositivo de administración de fármaco intravesical se puede usar  
15 en el tratamiento de cálculos renales o fibrosis, disfunción eréctil, entre otras enfermedades, trastornos y afecciones.

En algunas realizaciones, el dispositivo de administración de fármaco intravesical se despliega en la vejiga de un paciente para administración de fármaco regional a uno o más sitios genitourinarios cercanos. El dispositivo puede liberar fármaco por vía local a la vejiga y por vía regional a otros sitios cerca de la vejiga. Tal administración puede proporcionar una alternativa a administración sistémica, lo cual puede implicar efectos secundarios indeseables o dar como resultado biodisponibilidad insuficiente del fármaco.  
20

En una realización, el dispositivo de administración de fármaco intravesical se implanta en una vejiga para administrar por vía local un agente anestésico local para el tratamiento de dolor que surge de cualquier fuente, tal como enfermedad o trastorno en tejidos urinarios o dolor derivado de cualquier procedimiento de vejiga, tal como cirugía, cateterización, ablación, implante de dispositivo médico o eliminación de cálculo u objetos extraños, entre otros. Por ejemplo, un agente anestésico local se puede liberar en la vejiga para administración regional a sitios cercanos para tratar dolor cercano que se produce como resultado de cualquier fuente, tal como dolor postoperatorio asociado con el paso de un dispositivo médico en o a través de un uréter u otro dolor postoperatorio en sitios lejos de la vejiga.  
25

En una realización particular, un dispositivo que tiene una carga útil de lidocaína se puede administrar a la vejiga y la lidocaína se puede liberar continuamente desde el dispositivo a lo largo de un periodo prolongado. En una realización, la administración local de lidocaína al urotelio de la vejiga se proporciona a partir de los dispositivos divulgados de forma presente que se han desplegado en la vejiga en una manera que consigue un nivel sostenido de lidocaína por encima de la concentración que se podría obtener durante un periodo prolongado a través de instilación, aunque sin el pico inicial elevado observado con instilación y sin concentraciones sistémicas significativas. De este modo, se puede implantar una carga útil pequeña, reduciendo el riesgo de efectos secundarios en el caso de fallo del dispositivo. El implante de lidocaína en forma sólida permite reducir además el tamaño del dispositivo para reducir la irritación de la vejiga y la incomodidad del paciente. La lidocaína se puede administrar sin tener en cuenta el pH de la orina. En una realización, el dispositivo puede tener dos cargas útiles de lidocaína que se liberan en momentos diferentes. La primera carga útil se puede adaptar para liberación relativamente rápida, mientras que la segunda carga útil se puede adaptar para liberación más continua. Por ejemplo, la primera carga útil puede estar en forma líquida o se puede alojar en una bomba osmótica de acción relativamente rápida, tal como un tubo de silicona que tiene una pared relativamente más delgada, mientras que la segunda carga útil puede estar en forma sólida o puede estar alojada en una bomba osmótica que experimenta un retardo inicial o tiempo de inducción antes de la liberación, tal como un tubo de silicona que tiene una pared relativamente más gruesa. Por tanto, el procedimiento puede liberar lidocaína continuamente en la vejiga durante una fase inicial aguda y durante una fase de mantenimiento. Un procedimiento de este tipo puede compensar un tiempo de inducción inicial del dispositivo.  
30  
35  
40  
45  
50  
55

La presente invención se comprenderá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

**Ejemplo 1: Difusión de fármaco a través de la pared de un depósito de fármaco**

Se realizó un estudio para determinar la viabilidad de administrar fármaco a través de la pared de un depósito de fármaco a través de difusión. Los dispositivos se formaron a partir de tubos de silicona que tienen un diámetro interior de aproximadamente 0,15 cm (0,060 pulgadas), un diámetro exterior de aproximadamente 0,19 cm (0,076 pulgadas) y una longitud de aproximadamente 3 cm. Los dispositivos se cargaron con comprimidos de fármaco sólido de lidocaína, para una carga útil total de aproximadamente 60 mg. Algunos de los dispositivos incluían una abertura formada a través de la pared del tubo, teniendo la abertura un diámetro de 150  $\mu\text{m}$ . Estos dispositivos se cargaron con comprimidos sólidos de clorhidrato de lidocaína monohidratada o una combinación de clorhidrato de lidocaína monohidratada y base de lidocaína. Otros dispositivos no incluyeron una abertura y se cargaron con comprimidos de fármaco sólido de base de lidocaína. Los dispositivos se ensayaron *in vitro* en agua a aproximadamente 37 °C. Los datos de perfil de liberación demostraron que es viable administrar fármaco a través de difusión a través de una pared de silicona sin una abertura. La velocidad de liberación fue relativamente de orden cero a lo largo de un período de aproximadamente cuatro días, reduciéndose a partir de entonces, variando la velocidad de liberación en base al dispositivo.

Otro estudio se realizó para investigar la viabilidad de administrar fármaco a partir de un dispositivo a través tanto de una pared de un depósito de fármaco como a partir de una abertura en la pared del depósito de fármaco. Los dispositivos se formaron a partir de tubos de silicona que tiene una longitud de aproximadamente 3 cm. Los dispositivos se cargaron con comprimidos de fármaco sólido de base de lidocaína, para una carga útil total de aproximadamente 60 mg. Cinco dispositivos tenían un diámetro interior de aproximadamente 0,15 cm (0,060 pulgadas) y un diámetro exterior de 0,19 cm (0,076 pulgadas). El primer dispositivo tenía una abertura con un diámetro de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , el segundo dispositivo tenía dos aberturas que cada una tenía un diámetro de aproximadamente 360  $\mu\text{m}$ , el tercer dispositivo tenía treinta aberturas que cada una tenía un diámetro de aproximadamente 360  $\mu\text{m}$ , el cuarto dispositivo tenía sesenta aberturas que cada uno tenía un diámetro de aproximadamente 360  $\mu\text{m}$ , y el quinto dispositivo no tenía aberturas. Un sexto dispositivo tenía un diámetro interior de aproximadamente 0,16 cm (0,062 pulgadas), un diámetro exterior de aproximadamente 0,24 cm (0,095 pulgadas) y no tenía aberturas. Los dispositivos se ensayaron *in vitro* en agua a aproximadamente 37 °C. Los datos de perfil de liberación mostraron que la base de lidocaína se puede liberar a partir de un tubo de silicona sin ninguna abertura y que la velocidad de liberación se puede aumentar añadiendo aberturas al dispositivo.

**Ejemplo 2: Estudio de aumento de tamaño de partícula de lidocaína mediante compresión en seco**

Se realizó otro estudio para determinar la viabilidad de aumentar el tamaño de partícula de clorhidrato de lidocaína monohidratada mediante compresión en seco. Se usó un troquel biselado plano de 7/16" para el estudio. En un caso, se realizó un intento de comprimir en seco lidocaína sin ningún excipiente añadido. Sin embargo, la lidocaína no llenaba la cavidad del troquel, incluso después de usarse un alimentador de fuerza. Una composición se formó posteriormente combinando lidocaína y PVP. La composición incluía el 97,1 % de lidocaína y el 2,9 % de PVP en peso. La composición se sometió a un procedimiento de compresión en seco, que generó gránulos con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 424 micrómetros. Sin embargo, un alto porcentaje de la composición se desechó tras el tamizado. Particularmente, cuando los gránulos se tamizaron con un tamiz de malla N° 30, aproximadamente el 52 % de los gránulos pasaron a través del tamiz, aproximadamente el 30 % de los gránulos permanecieron encima del tamiz y el resto de los gránulos se perdieron como desperdicio de molienda. Este enfoque es menos favorable debido a la alta tasa de desecho asociada con el procedimiento de compresión en seco, la mala distribución de tamaño de partícula de la composición sometida a compresión en seco, la dificultad en el envasado de la composición sometida a compresión en seco para conseguir una densidad de empaque adecuada para formación de comprimidos y problemas durante la formación de comprimido tales como adhesión.

**Ejemplo 3: Estudio del aumento de tamaño de partícula de lidocaína mediante compactación con rodillo**

Se realizó aún otro estudio para determinar la viabilidad del aumento del tamaño de partícula de clorhidrato de lidocaína monohidratada mediante compactación con rodillo. En un caso, se procesó lidocaína sin ningún excipiente añadido mediante compactación con rodillo, lo cual generó gránulos con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 666 micrómetros. Cuando los gránulos se tamizaron con un tamiz de malla N° 40, aproximadamente el 28 % de los gránulos pasaron a través del tamiz y aproximadamente el 72 % de los gránulos permanecieron encima del tamiz. Después se formó una composición combinando lidocaína y PVP. La composición incluía el 97,1 % de lidocaína y el 2,9 % de PVP en peso. La composición se sometió a compactación con rodillo, lo cual generó gránulos con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 776 micrómetros. Cuando los gránulos se tamizaron con un tamiz de malla N° 40, aproximadamente el 25 % de los gránulos pasaron a través del tamiz y aproximadamente el 75 % de los gránulos permanecieron encima del tamiz. Los gránulos eran más robustos e incluían menos finos que los gránulos producidos a través de la compactación con rodillo en solitario. Sin embargo, el procedimiento fue ineficaz ya que los gránulos se sometieron a granulación en lecho fluido antes del procedimiento de compactación con rodillo.

**Ejemplo 4: Estudio del aumento de tamaño de partícula de lidocaína mediante granulación en lecho fluido**

Se realizó un estudio para determinar la viabilidad de aumentar el tamaño de partícula de lidocaína a través de

granulación en lecho fluido. En cada caso, clorhidrato de lidocaína monohidratada se granuló en un granulador de lecho fluido en presencia de un agente de granulación, agua o una solución acuosa de PVP al 10 %. El tamaño del lote de la lidocaína y la velocidad de pulverización del agente de granulación se registraron, junto con el tiempo de desarrollo y la cantidad de material granulado generado. Los resultados del estudio se proporcionan más adelante en la **Tabla 1**. Los resultados indican en general que la lidocaína no es susceptible de granulación en lecho fluido con agua como el agente de granulación, ya que el tamaño de partícula no aumentó. Sin embargo, la lidocaína es susceptible de granulación en lecho fluido con una solución acuosa de PVP. La velocidad de pulverización de la solución de PVP se debe controlar para asegurar la granulación apropiada y la temperatura de entrada se tiene que controlar para evitar la fusión de la lidocaína.

**Tabla 1.** Resultados del estudio de granulación en lecho fluido de lidocaína

Ingrediente activo Agente de granulación	Tamaño de lote Velocidad de pulverización Tiempo/cantidad de desarrollo	Resultado
Lidocaína Agua DI	600 g 10 g/min No registrado	La granulación fue demasiado húmeda. El tamaño de partícula fue aceptable, pero se produjeron aglomeración y agregación tras el asentamiento. Intentar reducir velocidad de pulverización
Lidocaína Agua DI	600 g 4-6 g/min 25 min/120 g	Lote demasiado pequeño; no hubo mejoras en el tamaño, flujo o manejo de partícula; bloqueo durante una noche. La composición fue sensible a la humedad. Se produjeron como resultado aglomeración y obstrucción. Intentar tamaño de lote más grande, tiempo de desarrollo más largo.
Lidocaína Agua DI	1000 g 4,5-6,5 g/min 54,5 min/300 g	No hubo mejoras en el tamaño, flujo o manejo de partícula; bloqueo durante una noche. Intentar otro agente de granulación.
Lidocaína Solución de PVP al 10 %	1000 g 4-8 g/min 46 min/300 g	Buen tamaño, flujo y manejo de partícula. Obstrucción en el tamiz de entrada debido a temperatura de entrada elevada por encima del punto de fusión del fármaco Intentar velocidad de pulverización diferente, reducir temperatura de entrada.
Lidocaína Solución de PVP al 10 %	1000 g 4,5-6,5 g/min 50 min/300 g	Buen tamaño, flujo y manejo de partícula: sin reaglomeración
Lidocaína Solución de HPC al 10 %	1000 g 4,5-6,5 g/min 51 mm/275 g	Buen tamaño, flujo y manejo de partícula: sin reaglomeración

**Ejemplo 5: Estudio de compresión directa de comprimidos de lidocaína**

Se realizó un estudio para determinar la viabilidad de formar un comprimido de lidocaína mediante compresión directa de un polvo o combinación de polvo. Diversas composiciones de comprimido se ensayaron usando una prensa de comprimido Korsch XL. Un molino cónico de escala de laboratorio y un mezclador en V también se emplearon en el estudio. Una composición consistió en únicamente lidocaína HCl H<sub>2</sub>O (obtenida en Spectrum Chemical). Otras composiciones incluyeron un porcentaje en peso relativamente elevado de lidocaína y un porcentaje en peso relativamente bajo de uno de varios excipientes diferentes. La **Tabla 2** describe las diversas composiciones de comprimido, tamaño de comprimido y los resultados del procedimiento de compresión directa para formar los comprimidos. Los resultados del estudio indican que la formación de comprimidos de lidocaína se puede facilitar añadiendo al menos algo de excipiente a la composición preparada en comprimidos, tal como para reducir las fuerzas de eyección, para mejorar la fluidez de la composición y para reducir restos y adhesión dentro del aparato de formación de comprimidos.

**Tabla 2.** Resultados de estudio de compresión directa de lidocaína

Nº	% en Peso de Lidocaína	% en Peso de Excipiente	Tamaño de Comprimido	Resultado
1	100 % Lidocaína	Ninguno	Inserto	La fuerza de eyección superó la fuerza de compresión.
2	95 % Lidocaína	Benzoato de sodio 5 %	0,64 cm (0,25 in.)	Algo de residuo en el troquel. Algo de adhesión
3	95 % Lidocaína	Acetato de sodio 5 %	0,64 cm (0,25 in.)	Algo de residuo en el troquel. Algo de adhesión. Fuerza de eyección más elevada
4	94,7 % Lidocaína	Leucina 5,3 %	0,64 cm (0,25 in.)	Algo de residuo en la mesa. Fuerza de eyección más baja
5	92 % Lidocaína	PEG 8000 8 %	0,64 cm (0,25 in.)	Sin residuo en la mesa. Fuerza de eyección más elevada
6	95 % Lidocaína	Poloxámero 407 5 %	0,64 cm (0,25 in.)	Flujo escaso tras contención después de la mezcla
7	95 % Lidocaína	Poloxámero 188 5 %	0,64 cm (0,25 in.)	Flujo escaso tras contención después de la mezcla

**Ejemplo 6: Formación de comprimidos de lidocaína y diversos excipientes**

Se realizó un estudio para determinar la viabilidad de la formación de comprimidos de lidocaína con diversos excipientes. En cada caso, se procesó una composición que tenía clorhidrato de lidocaína monohidratada, povidona y PEG 8000 en diversas cantidades en [mini-] comprimidos en una máquina de formación de comprimidos. Los resultados del estudio se proporcionan más adelante en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Resultados de estudio de formación de comprimidos de lidocaína

Nº	Composición	Resultado
1	Lidocaína (89,34 %) Povidona (2,66 %) PEG 8000 (8,00 %)	Desarrollo durante 30 minutos. Estable. Sin adhesión a los punzones. Buena fórmula.
2	Lidocaína (92,23 %) Povidona (2,77 %) Leucina (5,00 %)	Sin adhesión. Lasa fuerzas de eyección fueron mayores que las fuerzas de compresión.
3	Lidocaína (95,15 %) Povidona (2,85 %) PEG 8000 (2,00 %)	Desarrollo durante 15 minutos. Sin adhesión. Alguna inestabilidad en fuerzas de compresión debido a lubricación insuficiente.
4	Lidocaína (89,34 %) Povidona (2,66 %) PEG 8000 (8,00 %)	Se desarrolló durante 60 minutos sin problemas Fórmula preferida.
5	Lidocaína (93,20 %) Povidona (2,80 %) PEG 8000 (4,00 %)	Se desarrolló durante cinco minutos. Sin adhesión. Alguna inestabilidad en fuerzas de compresión debido a lubricación insuficiente.
6	Lidocaína (91,26 %) Povidona (2,746 %) PEG 8000 (6,00 %)	Se desarrolló durante 15 minutos. Sin adhesión. Alguna inestabilidad en fuerzas de compresión debido a lubricación insuficiente

**Ejemplo 7: Formación de comprimidos de diversos fármacos sin excipientes**

Se prepararon mini-comprimidos a partir de diversos fármacos diferentes. En un primer ensayo, se prepararon mini-comprimidos a partir de lidocaína (base). En un segundo ensayo, se prepararon mini-comprimidos a partir de clorhidrato de bupivacaína monohidratada. En un tercer ensayo, se prepararon mini-comprimidos a partir de clorhidrato de mepivacaína. En un cuarto ensayo, se prepararon mini-comprimidos a partir de clorhidrato de

oxibutinina. En un quinto ensayo, se prepararon mini-comprimidos a partir de base de oxibutinina. Cada ensayo de formación de comprimidos produjo mini-comprimidos de forma satisfactoria. Los mini-comprimidos tenían un diámetro de aproximadamente 1,5 mm y una longitud de aproximadamente 2 mm. No se añadieron excipientes a ninguna de las composiciones de formación de comprimidos.

- 5 Las publicaciones citadas en el presente documento y los materiales para los cuales se han citado las mismas se incorporan específicamente por referencia. Modificaciones y variaciones de los procedimientos y dispositivos descritos en el presente documento serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción detallada anterior. Tales modificaciones y variaciones tienen por objeto estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

10

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de administración de fármaco (100, 300) que comprende:
  - un cuerpo del dispositivo que comprende un interior del depósito de fármaco (102, 308) y un interior del marco de retención (104, 310);
  - 5 una pluralidad de comprimidos de fármaco sólido (312) posicionados en el interior del depósito de fármaco (102, 308); y
  - un marco de retención (106, 314) posicionado en el interior del marco de retención (310).
2. El dispositivo de administración de fármaco de la reivindicación 1, comprendiendo además un intersticio (316) formado entre cualquiera de dos comprimidos de fármaco adyacentes (312), facilitando el intersticio (316) la deformación del cuerpo del dispositivo.
3. El dispositivo de administración de fármaco de la reivindicación 1, en el que los comprimidos de fármaco se componen de clorhidrato de lidocaína o base de lidocaína en forma de comprimido.
4. El dispositivo de administración de fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los comprimidos de fármaco son mini-comprimidos alineados en el interior del depósito de fármaco.
- 15 5. El dispositivo de administración de fármaco de la reivindicación 1, en el que el cuerpo del dispositivo comprende:
  - un tubo de depósito de fármaco (322) que define el interior del depósito de fármaco (308); y
  - un tubo de marco de retención (324) que define el interior del marco de retención (310), el tubo de marco de retención (324) alineado longitudinalmente y acoplado al tubo de depósito de fármaco (322).
6. El dispositivo de administración de fármaco de la reivindicación 5, en el que el tubo de depósito de fármaco (322) y el tubo de marco de retención (324) se forman juntos mediante un procedimiento de extrusión o un procedimiento de moldeo.
7. El dispositivo de administración de fármaco de la reivindicación 6, en el que los dos tubos se componen de una silicona permeable al agua.
8. El dispositivo de administración de fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el cuerpo del dispositivo comprende una abertura (114, 318) en comunicación fluida con el interior del depósito de fármaco.
- 25 9. El dispositivo de administración de fármaco de la reivindicación 1, en el que el marco de retención comprende un alambre elástico (106, 314).
10. El dispositivo de administración de fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el marco de retención se configura para asumir de forma espontánea una forma similar al pretzel.
- 30 11. Un procedimiento (1300) para cargar un dispositivo de administración de fármaco, comprendiendo el procedimiento:
  - posicionar (1302) una pluralidad de unidades de fármaco sólidas aguas arriba del dispositivo de administración de fármaco; e
  - 35 impulsar (1304) las unidades de fármaco dentro del dispositivo de administración de fármaco con un flujo de gas presurizado.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el posicionamiento de una pluralidad de unidades de fármaco sólidas aguas arriba del dispositivo de administración de fármaco comprende además al menos uno de orientar las unidades de fármaco para que entren en el dispositivo de administración de fármaco y alinear las unidades de fármaco en una fila adyacente a una entrada al dispositivo de administración de fármaco.
- 40 13. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el impulso de las unidades de fármaco dentro del dispositivo de administración de fármaco con un flujo de gas presurizado comprende al menos uno de dirigir un flujo de gas de presión positiva hacia una entrada del dispositivo de administración de fármaco, apretar una jeringa cargada con aire y operar un vacío asociado con una salida del dispositivo de administración de fármaco.
- 45 14. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el impulso de las unidades de fármaco dentro del dispositivo de administración de fármaco con un flujo de gas presurizado comprende además bloquear al menos un orificio del dispositivo de administración de fármaco para impedir que el flujo de gas presurizado escape.
15. El procedimiento de la reivindicación 11, que comprende además permitir que el flujo de gas presurizado viaje alrededor de las periferias exteriores de las unidades de fármaco.
- 50 16. El procedimiento de la reivindicación 11, comprendiendo además filtrar el flujo de gas presurizado antes de que el gas entre al dispositivo de administración de fármaco para eliminar los contaminantes.

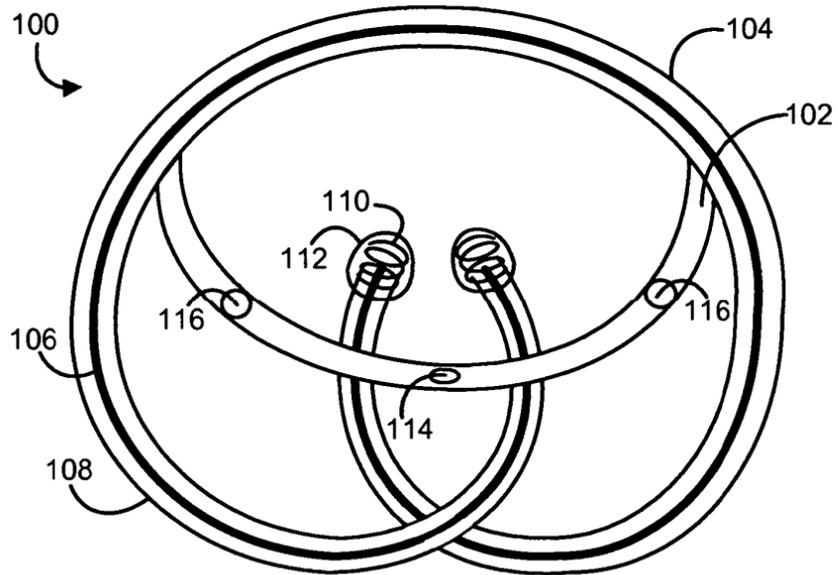
17. El procedimiento de la reivindicación 11, comprendiendo además filtrar el flujo de gas presurizado después de que el gas salga del dispositivo de administración de fármaco para eliminar al menos una parte de cualquier partícula de fármaco y/o partícula de excipiente atrapadas en el gas presurizado.

18. Un sistema (1400, 1500, 1600) para cargar un dispositivo de administración de fármaco, que comprende:

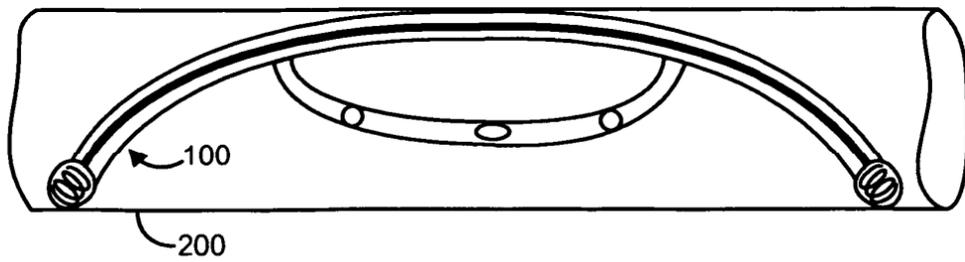
- 5 un canal de entrada (1426, 1526, 1608) en comunicación con el dispositivo de administración de fármaco, comprendiendo el canal de entrada (1426, 1526, 1608) una abertura de entrada de fármaco (1552, 1612); una fuente de unidad de fármaco (1422, 1522) en comunicación con el canal de entrada a través de la abertura de entrada de fármaco (1552, 1612); y
- 10 una fuente de gas presurizado (1424, 1524) en comunicación con el canal de entrada (1426, 1526, 1608) desde un emplazamiento aguas arriba de la abertura de entrada de fármaco (1552, 1612), en el que la fuente de gas presurizado (1424, 1524) es operable para dirigir un flujo de gas presurizado a través del canal de entrada (1426, 1526, 1608).

19. El sistema de la reivindicación 18, comprendiendo además:

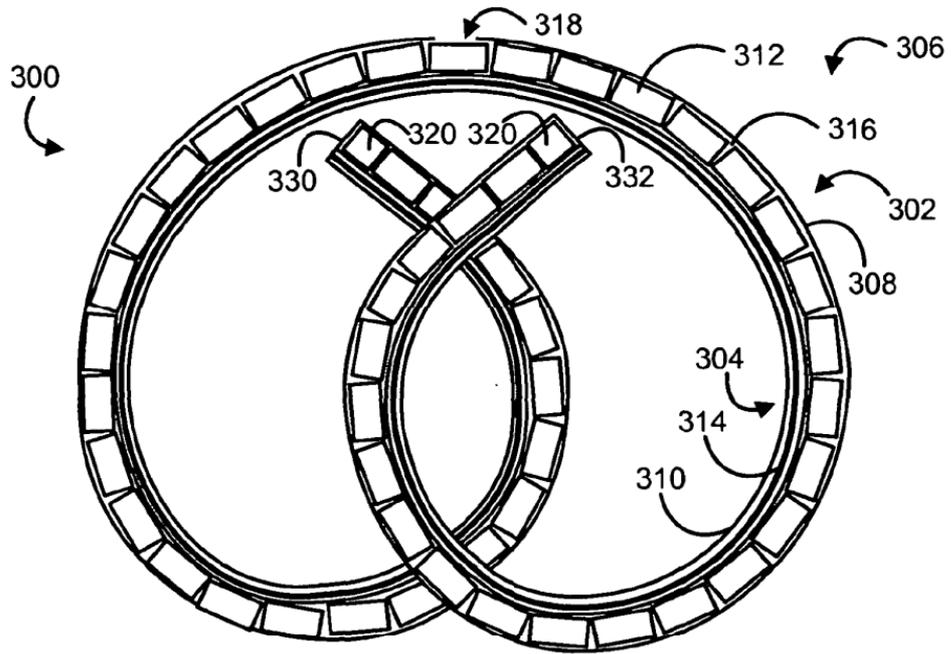
- 15 una válvula de fuente de unidad de fármaco (1556) operable para permitir o evitar selectivamente que unidades de fármaco (1562) pasen a través de la abertura de entrada de fármaco (1552); una válvula de fuente de gas presurizado (1558) operable para permitir o evitar de forma selectiva que el flujo de gas presurizado pase a través del canal de entrada (1526); y
- 20 un controlador operable (1560) para controlar la válvula de fuente de unidad de fármaco (1556) y la válvula de fuente de gas presurizado (1558).



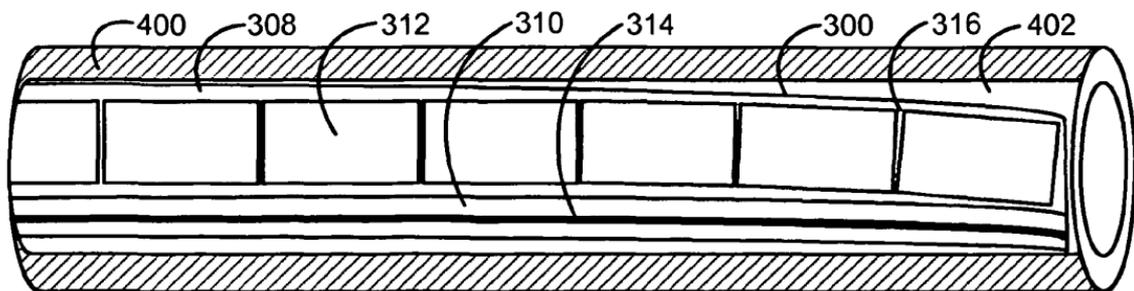
**FIG. 1**



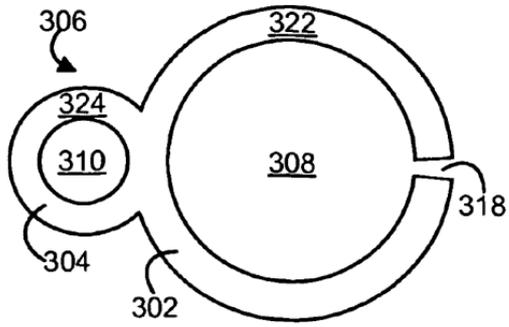
**FIG. 2**



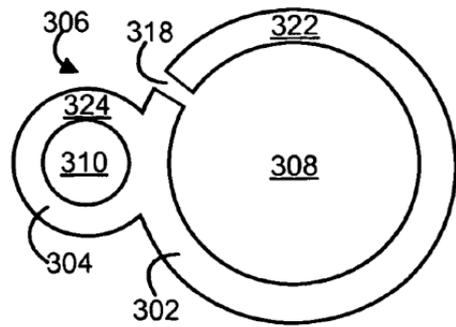
**FIG. 3**



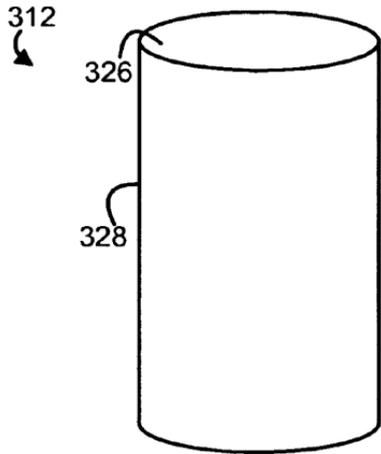
**FIG. 4**



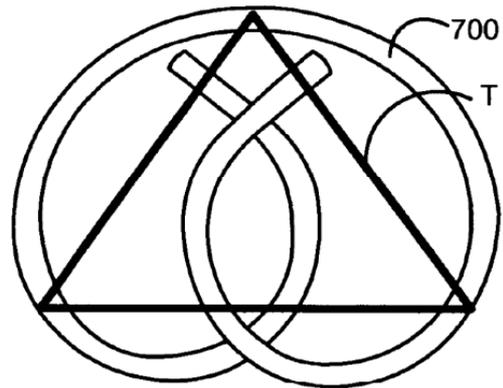
**FIG. 5A**



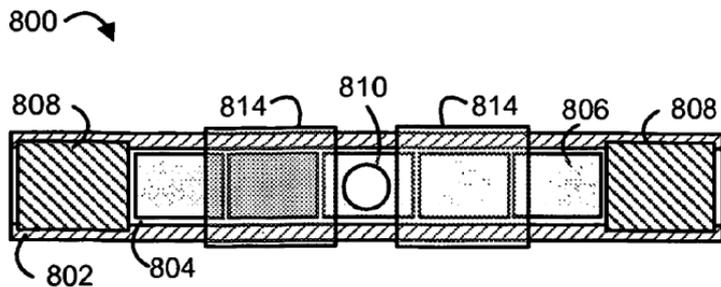
**FIG. 5B**



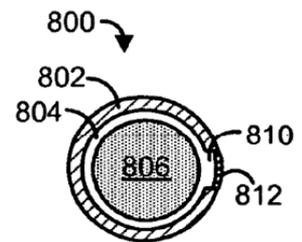
**FIG. 6**



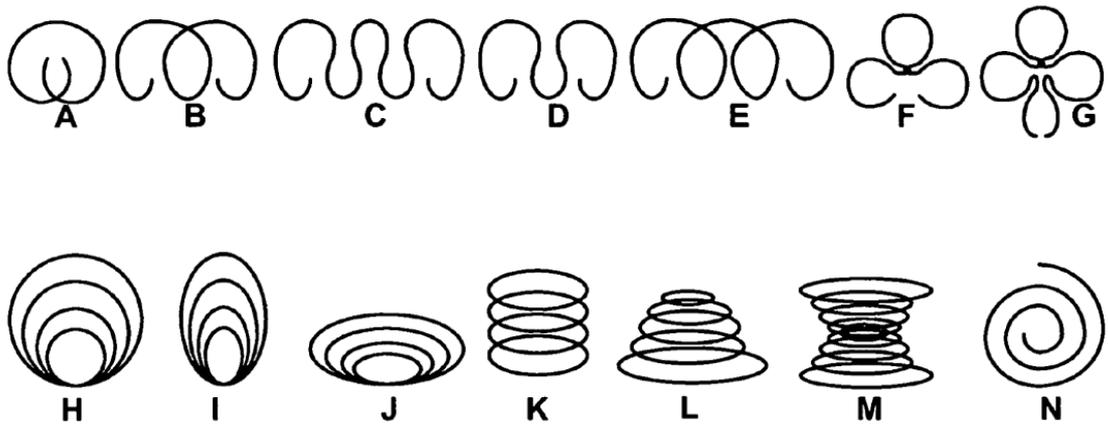
**FIG. 7**



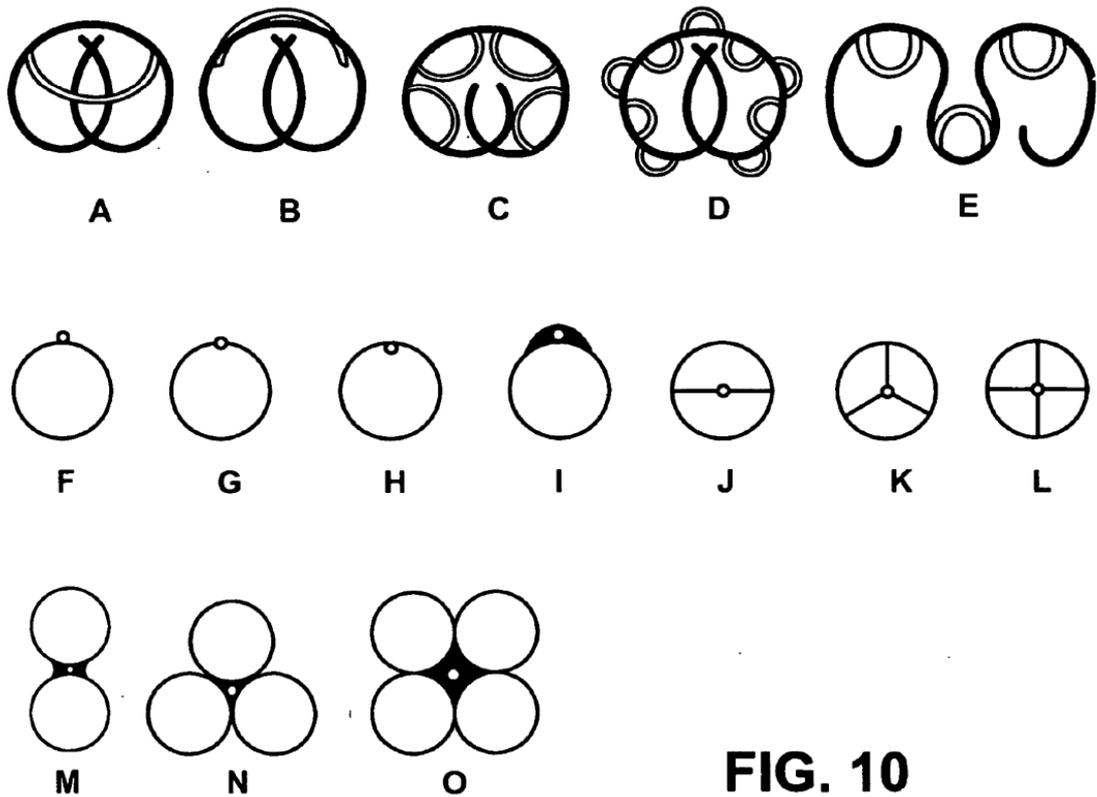
**FIG. 8A**



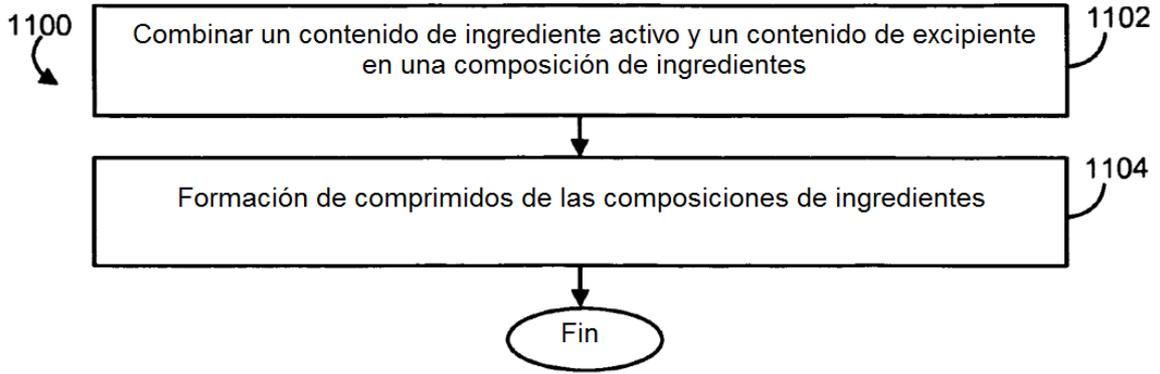
**FIG. 8B**



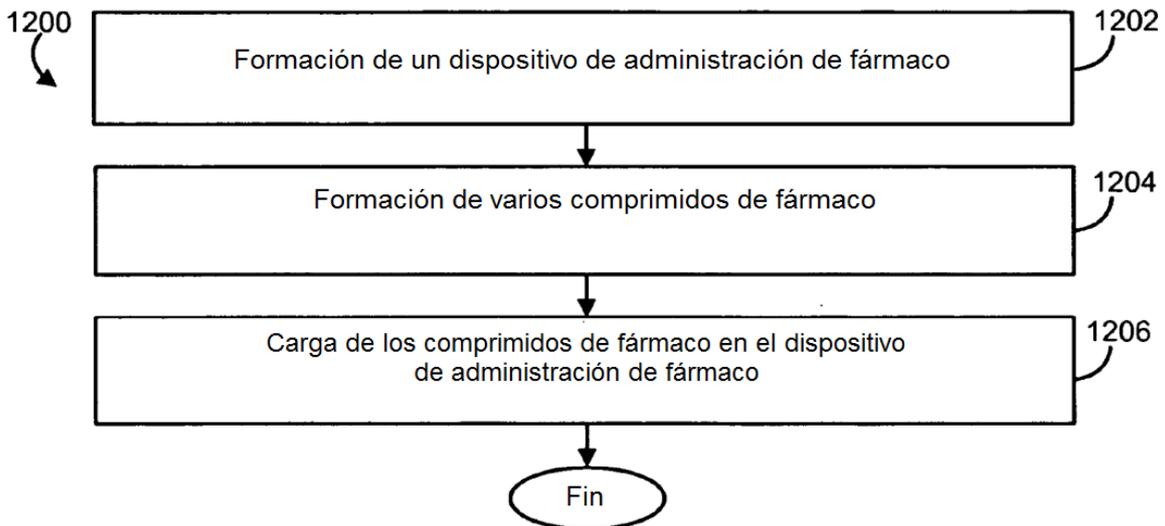
**FIG. 9**



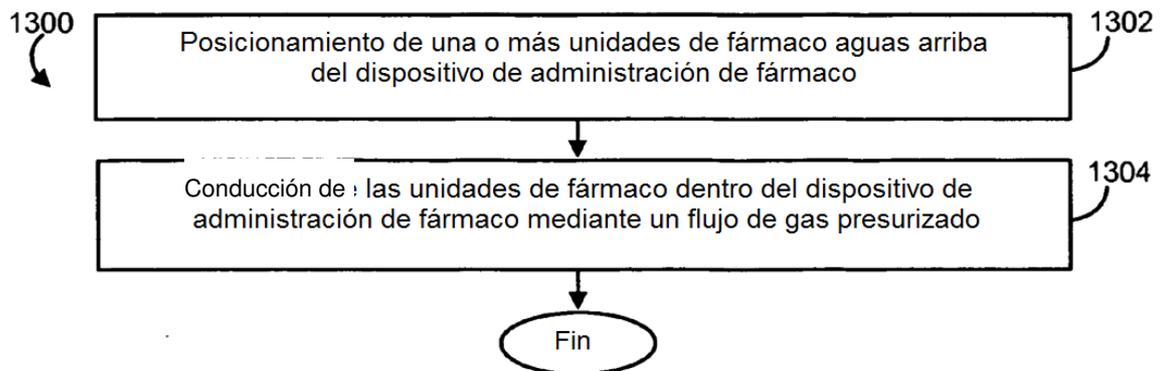
**FIG. 10**



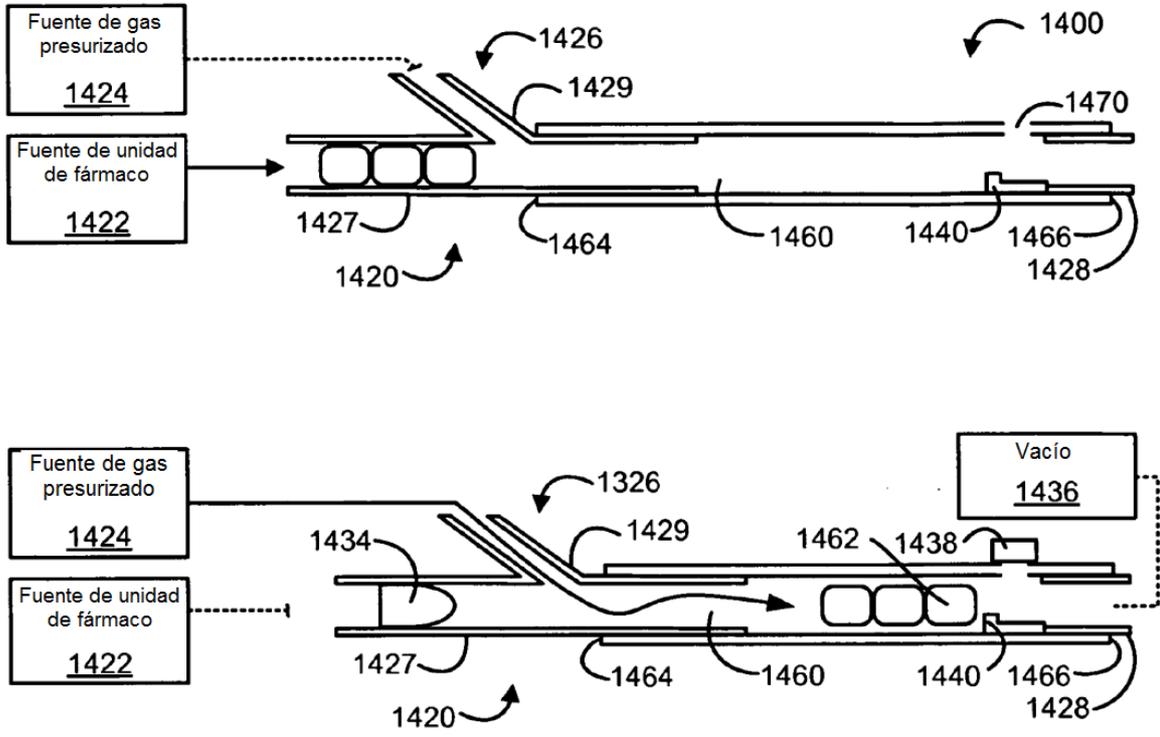
**FIG. 11**



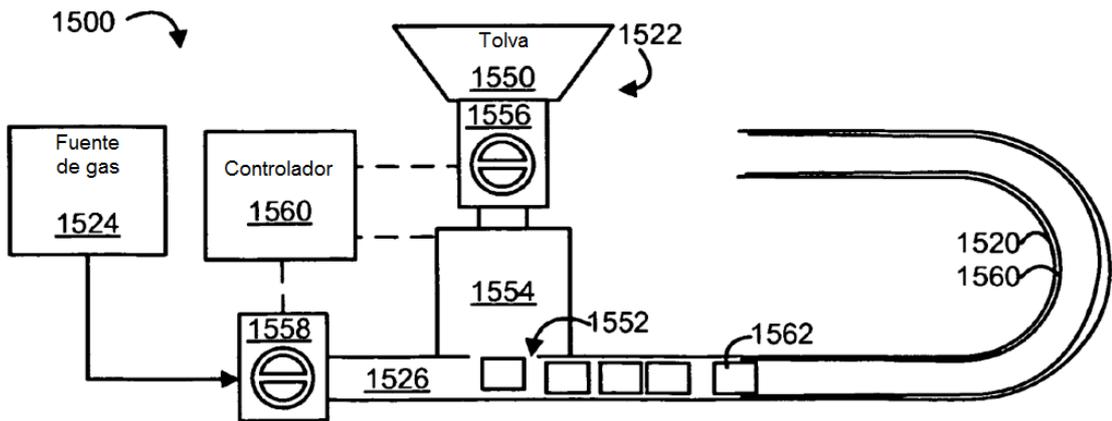
**FIG. 12**



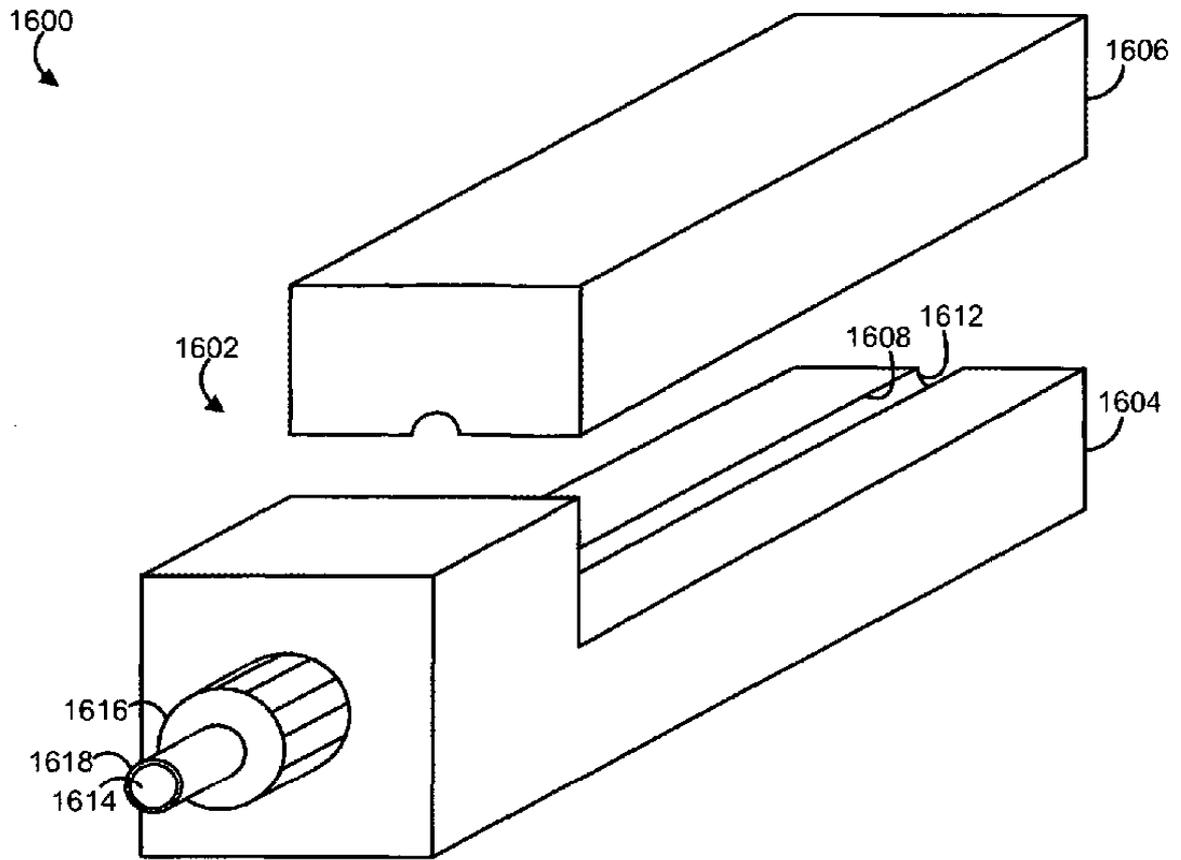
**FIG. 13**



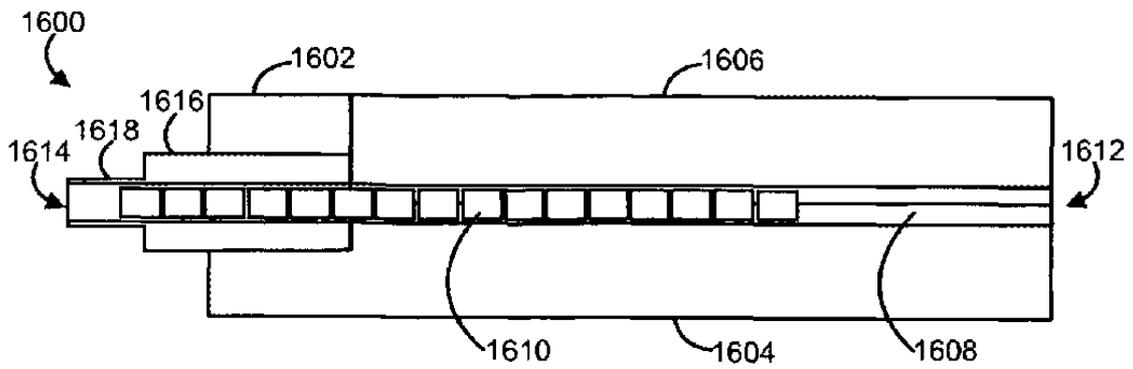
**FIG. 14**



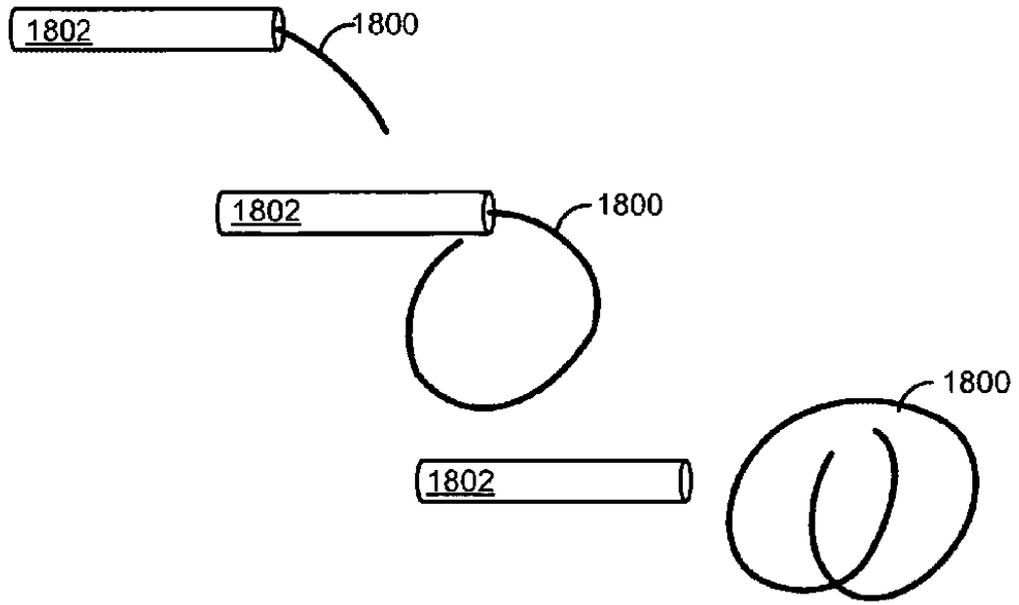
**FIG. 15**



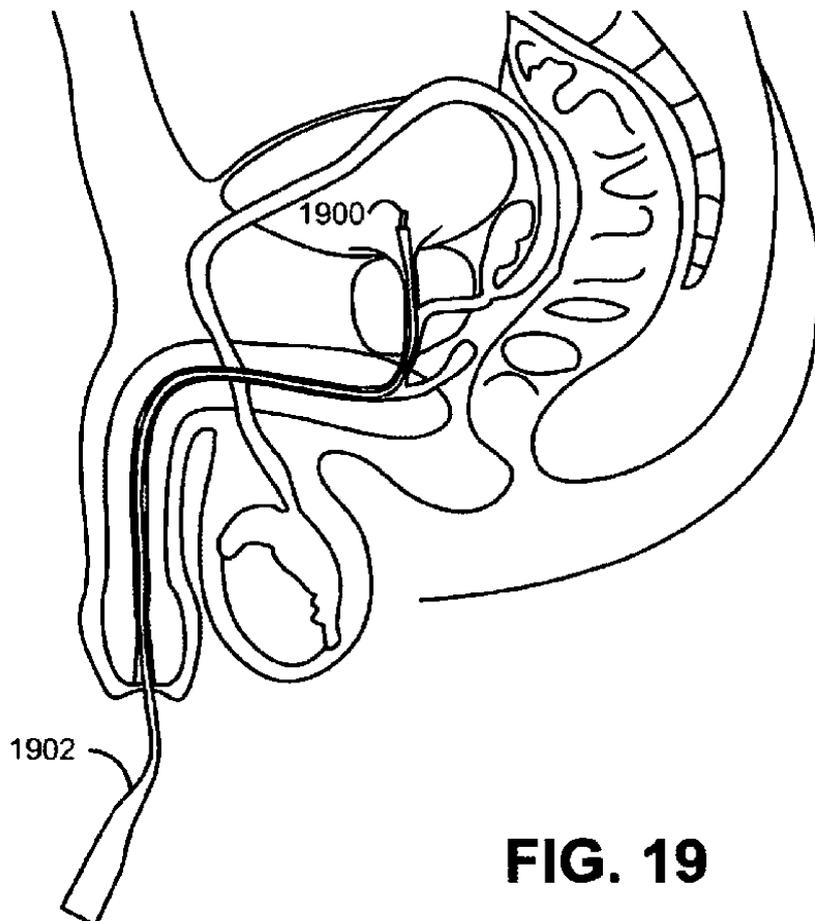
**FIG. 16**



**FIG. 17**



**FIG. 18**



**FIG. 19**